AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK A
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
DIREKTOR: PROFESSOR DR. K. KREMER

DER EINFLUSS VON NATRIUMNITROPRUSSID AUF DIE LEBERDURCHBLUTUNG

INAUGURAL – DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

1980

VORGELEGT VON
JÜRGEN HEISE

DÜSSELDORF 1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0115

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK A
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
DIREKTOR: PROFESSOR DR. K. KREMER

DER EINFLUSS VON NATRIUMNITROPRUSSID AUF DIE LEBERDURCHBLUTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

VORGELEGT VON
JÜRGEN HEISE

DÜSSELDORF 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. Reinauer

Referent
gez. Prof. Dr. Kivelitz

Korreferent
gez. Priv.-Doz. Dr. Siepmann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.1979

DER EINFLUSS VON NATRIUMNITROPRUSSID AUF DIE LEBERDURCHBLUTUNG

ABKÜRZUNGEN

$AVD\text{-}O_2$	arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
Ca^{++}	Calcium
c-AMP	cyclo-Adenosin-Mono-Phosphat
c-GMP	cyclo-Guanosin-Mono-Phosphat
CN-	Cyanid-Gruppe
Δ %	prozentuale Änderung
FK	relativer Flußkoeffizient
GSH	Glutathion
HZV	Herzminutenvolumen
KGW	Körpergewicht
LGW	Lebergewicht
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Wasserstoff
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Wasserstoff
NO-	Nitroso-Gruppe
O_2	molekularer Sauerstoff
PAP	Pulmonalarteriendruck
P_{art}	arterieller Systemdruck
$PVD\text{-}O_2$	portal-venöse Sauerstoffdifferenz
P_{ven}	venöser Systemdruck
R	intrahepatischer arterieller Gefäßwiderstand
SCN	Thiocyanat
SD	Standardabweichung des Mittelwertes
SNP	Natrium-Nitroprussid
TLBF	Gesamtleberdurchblutung
$\dot{V}$	Flußvolumen
$\bar{x}$	Mittelwert der Einzelmessungen
ZVD	zentral-venöser Druck

INHALTSVERZEICHNIS

		SEITE
A. EINLEITUNG		
A. 1.	Problemstellung	6
A. 2.	Wirkung von Natriumnitroprussid	7
A. 2.1.	Hämodynamik	7
A. 2.2.	Wirkungsmechanismus	8
A. 2.3.	Toxikologie	9
A. 3.	Die Regulation der Leberdurchblutung	11
A. 4.	Mögliche Wirkorte des Natriumnitroprussids in der Leber	13
B. METHODEN		
B. 1.	Operatives Vorgehen und Versuchsaufbau	15
B. 2.	Versuchsdurchführung	17
B. 3.	Auswertung	19
B. 3.1.	Methodische Auswertung	19
B. 3.2.	Statistische Auswertung	20
B. 4.	Normalwerte	21

C. ERGEBNISSE SEITE

C. 1. Pfortaderokklusion 22

C. 2. Portale Infusion von Natriumnitroprussid (0,7 ug/min · kg KGW) 25

C. 3. Portale Infusion von Natriumnitroprussid (3,5 ug/min · kg KGW) 28

C. 4. Periphere Infusion von Natriumnitroprussid (2,5 ug/min · kg KGW) 31

D. DISKUSSION

D. 1. Beurteilung der Ergebnisse 36

D. 2. Leberdurchblutung während Hypotension 43

E. SCHLUSSFOLGERUNGEN 51

F. ZUSAMMENFASSUNG 53

G. LITERATURVERZEICHNIS 55

A. Einleitung

A. 1. Problemstellung

Schon im vorigen Jahrhundert wurde mit der Substanz Natriumnitroprussid (SNP) experimentiert (HERMANN, 1896). Es war bereits damals bekannt, daß die Anwendung von Natriumnitroprussid (SNP) zu einem Abfall des Systemblutdruckes führt (JOHNSON, 1929). Mit der Erkenntnis, daß SNP zu den sogenannten direkten Vasodilatatoren gehört, d. h. seine Wirkung unabhängig von nervalen oder hormonalen Einflüssen direkt am Gefäß entfaltet, wurde die Substanz für verschiedene Bereiche auch therapeutisch interessant. Die Behandlung von sonst therapieresistenten hypertensiven Krisen (GIFFORD, 1961; MANI, 1971) und die sich besonders in der Neurochirurgie als günstig erweisende "dry-field-surgery" mittels der kontrollierten Hypotension (TAYLOR, 1970; SIEGEL, 1971; HUSE, 1977) wurden zur Domäne des SNP. In den letzten Jahren wurde SNP vermehrt beim akuten Herzinfarkt und beim kardiogenen Schock zur Verringerung der Pre- und Afterload eingesetzt (ARMSTRONG, 1975; COHN, 1977; KUPPER, 1977).

Der Verbreitung des SNP stand zunächst die schwer einschätzbare Toxizität der Substanz entgegen; durch Untersuchungen von MC DOWALL (1974) und VESEY (1976) wurde erstmals die therapeutische Breite eingegrenzt. - Durch differenziertere Untersuchungen stellte man fest, daß SNP auf verschiedene Gefäßgebiete durchaus unterschiedlich wirkt (WANG, 1977). Eingehende Untersuchungen der verschiedenen Organstrombahnen ergaben, daß Organe wie Gehirn, Niere und Leber über eine "Autoregulation" der arteriellen Durchblutung verfügen (GINSBURG, 1954; FINNERTY, 1954; THURAU, 1959). Besonders seit diesen Entdeckungen wurde es erforderlich, die Durchblutung dieser vitalen Organe während der Gabe von SNP zu überprüfen (GRIFFITHS, 1974). Der Leber, die als Organ mit der größten Stoffwechsel- und Entgiftungsfunktion sowohl in den arteriellen wie in den portal-venösen Kreislauf eingeschaltet ist, kommt dabei eine

zentrale Bedeutung zu. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es daher, das Verhalten der arteriellen und portalen Leberdurchblutung unter Anwendung von SNP in verschiedenen Dosierungen und an unterschiedlichen Applikationsstellen zu studieren.

A. 2. Wirkung von Natriumnitroprussid

A. 2.1. Hämodynamik

Die Hauptwirkung des SNP bei intravenöser Anwendung ist die Senkung des arteriellen Blutdrucks. Die direkte Dilatation der Widerstandsgefäße, besonders der Arteriolen, führt zum Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes und damit zum erniedrigten Systemdruck. Die Auswirkungen auf die kardiale Funktion ergeben sich aus der reduzierten Afterload und dem erniedrigten Füllungsdruck des Ventrikels. Die hierdurch erzielte Entlastung des Herzens ist verantwortlich für die Anwendung von SNP im Akutstadium eines Herzinfarktes oder im kardiogenen Schock. Neben der Senkung des arteriellen Blutdrucks lassen sich bei der Anwendung von SNP noch einige andere Wirkungen registrieren. Mit dem Absinken des Blutdrucks kommt es reflektorisch zum Anstieg der Schlagfrequenz des Herzens (HESS, 1976), die auch von anderen Autoren zuvor beobachtet worden ist (SCHLANT, 1962; GMEINER, 1974; ROWE, 1974). ROSS (1973) beschreibt sogar eine Zunahme der Herzfrequenz trotz hoher Dosen von Propranolol. Umstritten ist das Verhalten des Herzzeitvolumens (HZV), zu dessen Beurteilung die Betrachtung der Pre- und Afterload eine wichtige Rolle spielt. Es darf angenommen werden, daß beim gesunden Herzen das HZV leicht negativ beeinflußt wird (SCHLANT, 1962; KOMAREK, 1976), während am linksinsuffizienten Herzen durch Reduktion der Afterload und Verbesserung der Ventrikelfunktion das HZV eher zunimmt (HESS, 1976; ARMSTRONG, 1975). Am wahrscheinlichsten ist die Annahme,

daß bei abnehmendem Schlagvolumen das HZV über die zunehmende Schlagfrequenz weitgehend normal gehalten wird (ADAMS, 1974) und erst bei höheren SNP-Dosierungen durch vermehrtes Pooling des Blutes im Kapazitätssystem und dadurch verringerter Preload das HZV abzusinken beginnt (SCHLANT, 1962). HESS (1976) und GMEINER (1974) konnten weiterhin nachweisen, daß durch SNP der Sauerstoffverbrauch (O_2-Verbrauch) des Herzens nicht signifikant erhöht wird, andere Untersuchungen weisen sogar auf eine Senkung hin (STYLES, 1973; CHIARELLO, 1976). HUSE (1977) belegt mit seinen Befunden am Gehirn, daß der O_2-Verbrauch durch SNP nicht gesteigert wird. Vielmehr beschreibt er einen günstigen Einfluß des SNP auf den Gesamtorganismus, da bei reduziertem peripheren Widerstand und unverändertem oder nur gering gesenktem HZV die Perfusion verbessert ist.

Ein großer Vorteil bei der Verwendung von SNP besteht in seiner leichten Steuerbarkeit. Die Blutdrucksenkung setzt bereits bei einer niedrigen Initialdosis ein und verläuft streng dosisabhängig. Durch kontinuierliche Infusion von SNP kann ein hypotoner Zustand über Stunden beibehalten werden. Nach Absetzen der Infusion kehren die Blutdruckwerte innerhalb weniger Minuten auf die Ausgangshöhe zurück, wobei nur in seltenen Fällen durch Vasopressoren nachgeholfen werden muß. Eine primäre Unempfindlichkeit gegen SNP ist beschrieben, tritt aber ebenso wie eine Tachyphylaxie sehr selten auf (JONES, 1968).

A. 2.2. Wirkungsmechanismus

Der zelluläre Wirkungsmechanismus des SNP ist bis heute nicht restlos aufgeklärt worden. Neuere Untersuchungen zeigen, daß die SNP-Wirkung wahrscheinlich über eine Beeinflussung des Calciummetabolismus (Ca^{++}) zustande kommt (JETLEY, 1976). Die Kontraktion der Muskelfibrille wird durch extrazelluläres Ca^{++} ausgelöst

(SIGURDSSON, 1975), die eigentliche elektromechanische Kopplung erfolgt aber auch mit Hilfe von intrazellulär freigesetztem Ca^{++}. Für die Wirkung des SNP dürfte ein Einfluß auf beide Faktoren eine Rolle spielen. KREYE (1975) konnte nachweisen, daß durch eine Applikation von SNP die Aufnahme von freiem Ca^{++} in die Zelle behindert wird. Außerdem fand er, daß die Speicherung radioaktiven $^{45}Ca^{++}$ in den Mikrosomen durch SNP ebenfalls signifikant erniedrigt wird. Möglicherweise ist dabei dem Cyclo-Guanosin-Mono-Phosphat (c-GMP) eine auslösende Rolle zuzuschreiben. In einer neueren Untersuchung konnte einerseits festgestellt werden, daß c-GMP den Ca^{++}-Influx ins Cytoplasma verhindert, andererseits die intrazelluläre c-GMP-Konzentration durch SNP erhöht wird (SCHULTZ, 1977). Mit Sicherheit abzulehnen ist die Annahme, daß die SNP-Wirkung über Cyclo-Adenosin-Mono-Phosphat (c-AMP) vermittelt wird, ebenso unbedeutend dürfte in diesem Zusammenhang die Rolle der α - und β -Rezeptoren sein (KREYE, 1975). KREYE konnte ferner zeigen, daß die glatte Muskulatur ihrer Art nach durchaus unterschiedlich auf SNP reagiert. Während die Muskulatur von Duodenum, Pfortader und Uterus weitgehend unempfindlich gegen SNP ist, wird die Aorta und die Bronchialmuskulatur bereits durch niedrige Dosierungen relaxiert.

A. 2.3. Toxikologie

Das SNP-Molekül wird aus 5 Cyanidgruppen (CN-), einer Nitrosogruppe (NO-) sowie aus einem zentralen Eisenatom aufgebaut. Die NO-Gruppe wird für die antihypertensive Wirkung verantwortlich gemacht (SCHLANT, 1962), während die Toxizität von den CN-Gruppen bestimmt wird.

Der Zerfall des SNP-Moleküls wird möglicherweise durch eine Elektronenübergabe vom Hämoglobin ausgelöst, das dabei zu Methämoglobin oxidiert wird (SMITH, 1974). Bei diesem Zerfall wer-

den alle 5 CN-Gruppen freigesetzt, von denen eine mit dem Methämoglobin reagiert. NAKAMURA (1977) konnte feststellen, daß die Cyanidkonzentration eng mit dem Vorhandensein reduzierender Substanzen korreliert. Insbesondere die Anwesenheit von Gluthathion (GSH), Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Wasserstoff (NADH) oder Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Wasserstoff (NADPH) erhöht die Freisetzung von Cyanid aus SNP. NAKAMURA unterstützt damit die Beobachtung von PAGE (1955), der ebenfalls den Einfluß reduzierender Substanzen, z. B. der Sulfhydrylgruppen (SH-), auf die Cyanidfreisetzung beschrieb. Die freigewordenen CN-Gruppen werden durch Umwandlung in Thiocyanat (SCN) im allgemeinen ausreichend entgiftet. Diese Umwandlung erfolgt durch das Enzym Rhodanase, das in der Leber, Niere und in den Erythrocyten gefunden worden ist. Das Thiocyanat wird nicht weiter metabolisiert und hat wegen seiner langsamen renalen Elimination eine sehr lange Halbwertzeit im Körper. Bei langdauernder SNP-Behandlung kann es deshalb zu Thiocyanatintoxikationen kommen. Berechnungen über die Pharmakokinetik des Thiocyanats (SCHULTZ, 1978) ergaben eine obere Grenze der SNP-Dosierung von 125 mg/die. Unterhalb dieses Wertes ist auch bei langandauernder SNP-Zufuhr nicht mit einer Thiocyanatintoxikation zu rechnen.

Ist die Umwandlung von CN zu SCN behindert, oder sind die Schwefelvorräte des Organismus erschöpft, kann es schon bei niedriger SNP-Dosierung zur metabolischen Azidose und zur Cyanidvergiftung kommen. Die Beobachtung, daß CN möglicherweise als spezifischer SNP-Antagonist zu betrachten ist (GRAYLING, 1978) und so die angestrebte hypotensive Wirkung abschwächt, führt mit den oben genannten Tatsachen zu der Überlegung, daß bei der Gabe von SNP nicht der Blutdruck als Kontrollparameter der toxischen Wirkung anzusehen ist, sondern in erster Linie der metabolische Status. Da es nicht immer möglich ist, das Cyanid oder das Thiocyanat direkt quantitativ zu bestimmen, kann der Lactat/Pyruvat-Quotient als

Parameter für den aktuellen metabolischen Zustand dienen (MC DOWALL, 1974). In erster Linie sollte aber eine Höchstapplikationsmenge nicht überschritten werden. DAVIES (1975) gibt diese Menge mit 3,5 mg/kg, MICHENFELDER (1977) mit 1 mg/kg an.

A. 3. Die Regulation der Leberdurchblutung

Die Leber bedarf als ein sehr stoffwechselaktives Organ einer ausreichenden und gut regulierten Durchblutung. Arterieller Zustrom und portaler Blutfluß addieren sich zur Gesamtleberdurchblutung (TLBF), die beim Menschen mit ca. 1500 - 2000 ml/min angegeben wird. Unter physiologischen Bedingungen beträgt der portale Fluß das zweieinhalbfache des arteriellen Zustroms: 2,5 : 1 (MACLEOD, 1914), 2,1 : 1 (DRAPANAS, 1960), 2,2 : 1 (MESSMER, 1966), 3,5 : 1 (KOCK, 1972; HAHNLOSER, 1974).

Kommt es zum Abfall des TLBF, z. B. durch Abnahme des arteriellen Systemdrucks (JOHNSON, 1954; MULLER, 1963), kann sich die Leber zur Aufrechterhaltung ihrer Stoffwechselfunktionen zweier Mechanismen bedienen. Zum einen vermag sie über eine Vergrößerung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (AVD-O_2) und der portal-venösen Sauerstoffdifferenz (PVD-O_2) die Sauerstoffextraktion aus dem Blut zu erhöhen, was eine relative Unabhängigkeit von der Durchblutung vermuten läßt (NEUMAYR, 1977). Zum anderen ist sie über die sogenannte "Autoregulation" der A. hepatica in der Lage, bei absinkendem TLBF die arterielle Durchströmung aktiv zu steigern (COHN, 1963). Zwar ist diese Kompensationsmöglichkeit nicht ausreichend, um die alleinige Versorgung zu garantieren, doch ist man z. B. bei allen Lebererkrankungen mit chronischer portaler Minderperfusion auf diesen Mechanismus angewiesen (THIEL, 1977).

Da das autoregulatorische Verhalten des A. hepatica-Durchflusses

auch an der isolierten Leber nachweisbar ist (CONDON, 1962; HANSON, 1966) und weder über hormonale noch über nervale Faktoren beeinfluß wird (SANCETTA, 1953; COHN, 1963), läßt sich der Entstehungsmechanismus am ehesten durch die "myogene Theorie" erklären (JOHNSON, 1960; CONDON, 1962; LUTZ, 1971). Dabei wird der sich ändernde Gefäßinnendruck für Dilatation bzw. Konstriktion der Gefäßmuskulatur verantwortlich gemacht. Ein Absinken des Drucks führt zu einer Dilatation, während Druckzunahme eine Konstriktion bewirkt. Andere Überlegungen wie die "Gewebsdruckhypothese" (JOHNSON, 1964) oder die "metabolische Hypothese" (BRAUER, 1964; JOHNSON, 1964) vermögen das Phänomen nicht ausreichend zu erklären. Auch eine Vermittlung über β-Rezeptoren ist eher unwahrscheinlich (FISCHER, 1970; SWAN, 1974; ULRICH, 1975).

Für die Auslösung einer arteriellen Dilatation wird von LUTZ (1971) noch eine weitere Ursache genannt. Lutz beschreibt eine porto-arterielle Wechselwirkung, die er als "veno-vasomotorische Reaktion" bezeichnet. Demzufolge pflanzt sich der portalvenöse Druck auf das arterielle Stromgebiet fort und führt über einen intrahepatischen Mechanismus zu einer reaktiven Konstriktion bzw. Dilatation. Druckerniedrigung im portalen System würde zu einer Dilatation der A. hepatica führen.

Die portale Durchblutung, die vorwiegend nutritive und trophische Funktionen erfüllt, wird nicht aktiv reguliert (ULRICH, 1975), sondern erfolgt weitgehend druckpassiv. Flowänderungen der V. portae sind als Reaktion der A. mesenterica superior aufzufassen (MESSMER, 1966). Am ehesten scheint die portale Durchblutung mit der Größe des HZV zu korrelieren (BRAUER, 1964; MESSMER, 1966).

Die Wechselbeziehung zwischen V. portae und A. hepatica zeigte COHN (1963) in seinen Versuchen. Er konnte nachweisen, daß bei

Unterbindung der Pfortader regelmäßig die arterielle Durchblutung ansteigt. Eine Reaktion der Pfortader auf Änderung des Flows durch die A. hepatica wird dagegen nicht beobachtet (TERNBERG, 1965; HAHNLOSER, 1974).

A. 4. Mögliche Wirkorte des Natriumnitroprussids in der Leber

Bei der Frage der lokalen Wirksamkeit des SNP in der Leber ist es erforderlich, die möglichen Wirkorte näher zu prüfen. Prinzipiell können dafür das portale Gefäßbett, der Sinusoidbereich, die venöse Ausstrombahn und eventuell auch das Arteriolengebiet in Frage kommen.

Die Pfortader zieht als schwach muskuläres Gefäß, bei dem die longitudinalen Fasern vorherrschen (BRENLE, 1950), in den Leberhilus und zweigt sich entsprechend der Lobuli bis zu den terminalen portalen Venolen auf. Diese besitzen keine glatte Muskulatur und verfügen über keinerlei Kontrollsphinkter (MC CUSKEY, 1967). Erst an ihrer Einmündungsstelle in die Sinusoide lokalisiert MC CUSKEY die sogenannten "inlet sphincter". In seinen Untersuchungen unterscheidet er außerdem die "intersinusoidal sphincter" sowie die "outlet sphincter" an der Grenze zwischen Sinusoid und Zentralvene. Diese Sphinkter werden aus kontraktilen Endothelzellen gebildet, die möglicherweise auch Myofibrillen enthalten. BURKEL bestätigt in seiner Arbeit diese Befunde (1970). Die kontraktilen Elemente reagieren nach MC CUSKEY sehr empfindlich auf vasoaktive Substanzen, so daß eine Einwirkung von SNP hier möglich erscheint.

Die arterielle Strombahn der Leber wird im wesentlichen von den Arteriolen der A. hepatica gebildet (Ø 150 - 50 um) und mündet mit den terminalen Arteriolen (Ø 50 - 15 um) in die Sinusoide (RAPPAPORT, 1976; MC CUSKEY, 1967). Die terminalen Arteriolen besit-

zen eine tunica elastica interna und eine Zellage glatter Muskulatur (BURKEL, 1970), einige Kapillare verfügen über präkapilläre Sphinkter (MC CUSKEY, 1967). MC CUSKEY beschreibt in diesem Zusammenhang außerdem das Vorhandensein von funktionellen arterio-portalen Anastomosen, über die im Zusammenwirken mit den oben erwähnten "inlet sphincter" die portale Durchblutung beeinflußt werden kann. Nach BRADLEY ist es allerdings auch möglich, diesen Effekt umzukehren und so den arteriellen Einstrom zu kontrollieren. - Eine weitere Regulationsmöglichkeit über sinusoidal-venöse Anastomosen kann bisher nicht ausgeschlossen werden (BRADLEY, 1963).

Einen zusätzlichen Angriffspunkt für Gefäßdilatatoren bietet die glatte Muskulatur der sublobulären Venen, die von den Zentralvenen gebildet werden. Daß von den Lebervenen eine beträchtliche Beeinflussung des Stromvolumens ausgehen kann, belegt auch THOMAS (1949), der am Hund starke Lebervenenkontraktionen nachweisen konnte. An der Mündung dieser Gefäße in die V. cava inf. befindet sich ein muskulärer Sphinkterring, der möglicherweise ebenfalls regulierend auf den Leberausstrom und damit auf den Widerstand wirkt (WALKER, 1960; BRADLEY, 1963).

B. Methode

B. 1. Versuchsaufbau und operatives Vorgehen

An 10 Hunden beiderlei Geschlechts wurden insgesamt 42 Versuche durchgeführt. Das mittlere Gewicht der Tiere betrug 38 kg (27 kg - 46 kg). Zur Prämedikation gaben wir über eine intramuskuläre Injektion 2,5 mg/kg KGW Combelen^{R} [1]. Die Narkose wurde mit Na-Pentobarbital [2] durchgeführt und je nach Bedarf vertieft (10 mg/kg KGW). Alle Tiere wurden intubiert und mittels eines mechanischen Respirators mit reinem Sauerstoff beatmet. Zur Ausschaltung von Bewegungsartefakten wurden die Tiere mit 0,1 mg/kg KGW Pancuronium [3] relaxiert. Zweistündlich wurde eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt. Zur Substitution bei Volumenverlust verwendeten wir NaCl-Infusionen sowie gegebenenfalls Plasmaexpander [4]. Als Zugang wählten wir eine periphere Vene, über die wir während des Versuchs 4 ebenfalls das SNP infundierten. - Das verwendete SNP [5] wurde jeweils frisch hergestellt und nach den Angaben des Herstellers als 2 %ige Stammlösung in 500 ml 5 %iger Glucoselösung verdünnt.

Bei den Versuchen wurden neben dem Blutfluß in der Leberarterie ($\dot{V}$. A. hepatica) und der Pfortaderdurchblutung ($\dot{V}$. V. portae) fünf Systemparameter registriert. Zur Messung des arteriellen Blutdrucks wurde die A. femoralis kanüliert und über einen Druckwandler [6] mit

---

1) Combelen^{R}, Bayer Leverkusen
2) Nembutal^{R}, Dt. Abbott GmbH
3) Pancuronium^{R}, Organon Teknika
4) Makrodex 6 %, Knoll
5) Nipruss^{R}, Schwarz, Monheim
6) Statham Gould P 23 Db

einem Statham-Blutdruckrechner [1] verbunden. Ebenso wurde die V. femoralis freigelegt, ein Katheter in die untere Hohlvene vorgeschoben und so der zentralvenöse Druck (ZVD) registriert [2]. Über die V. jugularis externa wurde unter Druckkontrolle ein Swan-Ganz-Katheter in die A. pulmonalis zur Messung des Pulmonalisdrucks (PAP) eingeschwemmt. Zur Lagekontrolle diente uns der Lungenkapillarverschlußdruck. Den gleichen Katheter verwendeten wir auch zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV), welches wir nach dem Thermodilutionsverfahren ermittelten. Wir benutzten dazu einen HZV-Computer [3]. Die Eichung der Druckwandler wurde von uns mit einem Quecksilbermanometer überprüft. Zusätzlich zu den übrigen Parametern wurde das EKG in einfacher Form abgeleitet und über einen EKG-Verstärker [4] aufgezeichnet. Zum Freihalten der Katheter erhielten die Tiere jeweils 5000 IE Heparin [5].

Erst nach Stabilisierung aller oben angeführter Parameter wurde mittels einer medianen Inzision der Bauchraum eröffnet. Unter größtmöglicher Schonung aller Strukturen wurde der Leberhilus freipräpariert und die V. portae sowie die A. hepatica auf eine Länge von 2 cm dargestellt. Die Flowmessung an der Leberarterie und der Pfortader wurde mit zwei elektromagnetischen Flowmeßköpfen [6], deren Größe dem Kaliber der Gefäße entsprach, durchgeführt. Über zwei Verstärker wurden die gemittelten Pulswellen registriert [7].

---

1) Statham Blood Pressure Monitor SP 1400

2) Statham Gould P 23 BB

3) HZV-Computer C 800, Franke Medizinelektronik

4) Gould Brush Universal EKG-Verstärker

5) Liquemin^{R}, 25000, Hoffmann-La-Roche

6) Statham Flowprobe

7) Statham Blood Flowmeter SP 2202

Um in den Versuchsgruppen 2 und 3 (s. u.) das SNP direkt ins portale System infundieren zu können, stellten wir eine Milzvene dar und schoben über diese einen Katheter bis in die Pfortader vor.

Alle Parameter wurden regelmäßig geeicht und fortlaufend registriert. Wir bedienten uns dazu eines 8-Kanal-Schreibers [1]. Die Papiervorschubgeschwindigkeit betrug 50 mm/min. Nach Beendigung der Versuche wurden die Tiere getötet. Zur Berechnung der spezifischen Leberdurchblutung (ml/min · 100 g LGW) wurde die Leber exstirpiert und gewogen. Durch mehrere Gewebsschnitte überzeugten wir uns davon, daß keine makroskopisch sichtbaren Leberparenchymveränderungen vorlagen.

B. 2. Durchführung der Versuche

Die durchgeführten Versuche wurden in vier Gruppen eingeteilt:

1. Pfortaderokklusion (Kontrollversuch)
2. Infusion von SNP (0,7 ug/min · kg KGW) in die V. portae
3. Infusion von SNP (3,5 ug/min · kg KGW) in die V. portae
4. Infusion von SNP (2,5 ug/min · kg KGW) in die V. brachialis

zu 1: Während einer fünfminütigen Okklusion der Pfortader registrierten wir die Veränderungen der arteriellen Leberdurchblutung sowie aller übrigen Parameter. Diese Versuche dienten uns insbesondere zur Kontrolle der Kompensationsfähigkeit der A. hepatica. In der dritten

---

1) Gould Brush 481

und fünften Minute nach Abklemmen der V. portae erfolgte eine HZV-Bestimmung. Nach Lösen der Gefäßklemme wurde die Registrierung während einer fünfminütigen Erholungsphase fortgesetzt.

zu 2: Über eine Milzvene wurde mit Hilfe einer Infusionspumpe [1] für die Dauer von fünf Minuten eine mittlere Dosis von 0,7 ug/min · kg KGW in die Pfortader infundiert. Diese Dosierung und Applikationsform wurde gewählt, um eine möglichst lokale Wirkung in der Leber zu erzielen und die Systemeffekte des SNP minimal zu halten. Die Registrierung erfolgte wie unter 1. Nach Ende der Infusion wurde ebenfalls die Erholungsphase aufgezeichnet.

zu 3: Die Infusion erfolgte wie unter 2. Die mittlere Konzentration des SNP betrug 3,5 ug/min · kg KGW.

zu 4: Über die V. brachialis infundierten wir durch eine Infusionspumpe SNP mit einer mittleren Dosis von 2,5 ug/min · kg KGW in den peripheren Kreislauf. Die Registrierung erfolgte wie in den vorgenannten Gruppen.

Nach den jeweiligen Versuchen wurde das Zurückkehren aller Kreislaufparameter zu den Ausgangswerten abgewartet.

---

1) Precidor 5003, Infors AG., Basel

B. 3. Auswertung

B. 3.1. Methodische Auswertung

Der Blutfluß in der A. hepatica und der V. portae wurde in ml/min registriert. Bei der Auswertung wurde besonderer Wert auf die prozentualen Änderungen ($\Delta\%$) gelegt, um so eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Versuchen zu gewährleisten. Die graphischen Darstellungen nehmen Bezug auf die relativen Änderungen.
Für die Aufzeichnung des arteriellen Mitteldruckes, die in mm Hg erfolgte, gilt entsprechendes.
Zusätzlich wird der arterielle Flow ($\dot{V}$. A. hepatica) als prozentualer Anteil des HZV angegeben.
Die Auswertung des zentralvenösen Druckes (ZVD) und des Pulmonalarteriendruckes (PAP) erfolgte übersichtsweise.
Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde in l/min bestimmt und ebenfalls in seiner prozentualen Änderung angegeben.
Der intrahepatische arterielle Gefäßwiderstand wurde nach der Formel

$$R = \frac{P_{art}}{\dot{V}_{A.\ hep.}} \quad \begin{matrix} (mm\ Hg) \\ (ml/min) \end{matrix}$$

R = intrahep. art. Gefäßwiderstand
$P_{art.}$ = art. Systemdruck
$\dot{V}_{A.\ hep.}$ = Volumenfluß der A. hepatica

kalkuliert. In den Grafiken werden lediglich die Änderungsprozent ($\Delta\%$) dieses Quotienten angegeben.

Zur besseren Bewertbarkeit der Versuche in Bezug auf die Durchblutungssituation der Leber wurde außerdem der Quotient

$$\frac{\text{rel. } \dot{V}_{A.\ hep.} \quad (\%)}{\left| \Delta P_{art} \right| \quad (\%)}$$

als "relativer Flußkoeffizient" in die Auswertung einbezogen. Dieser Term charakterisiert das Fluß-Druck-Verhalten der A. hepatica, indem er angibt, wie sich der Volumenfluß in Abhängigkeit von Systemdruckschwankungen ändert. Da dieser Ausdruck nur bei Druckänderung definiert ist, liefert er für ein bestehendes "steady state" keinen Wert. Erst wenn sich der Druck zu ändern beginnt, läßt sich der Flußkoeffizient berechnen und eignet sich dann in erster Linie zum Vergleich der vier Versuchsgruppen. Der Wert des Flußkoeffizienten wird weniger vom maximalen Fluß als vielmehr vom Grad der Druckänderung bestimmt, wobei die absolute Größe mit der Zunahme der Druckänderung abnimmt. Auf diese Art und Weise kann unterschieden werden, ob eventuelle Änderungen der arteriellen Zirkulation durch Vasodilatation und damit pharmakologisch bedingt oder druckabhängig sind. Steigt der $\dot{V}$. A. hepatica bei nur geringen Änderungen des Druckes an, so muß dies als Hinweis auf eine pharmakologische Dilatation gelten, während Flowänderungen, die auf Grund eines hohen Δ P zustande kommen, auf die anfangs erwähnten Regulationsmechanismen zurückzuführen sind.

B. 3.2. Statistische Auswertung

Für die statistische Berechnung unserer Ergebnisse verwendeten wir den zweiseitigen U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney. Dieser Test ist geeignet zum Vergleich zweier verteilungsunabhängiger Stichproben. Als Prüfparameter diente uns die relative Durchblutung der Leber über die A. hepatica, die durch den Flußkoeffizienten gekennzeichnet wird. Dabei wurden die Okklusionsversuche der Grup-

pe 1 als Kontrolle benutzt. Das Signifikanzniveau wurde mit 95 % ($2p < 0,05$) festgelegt. (Tab. 1).
In den graphischen Darstellungen und Tabellen werden die Mittelwerte der Einzelmessungen ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichungen der Mittelwerte (SD) aufgetragen.

B. 4. Normalwerte

Bei den von uns verwendeten Versuchstieren handelte es sich in fast allen Fällen um Doggen mit einem mittleren Körpergewicht von 38 kg (27 kg - 46 kg). Das durchschnittliche Lebergewicht (LGW) betrug 910 g (733 g - 1132 g) und machte 2,4 % des Körpergewichts aus.

Die Gesamtleberdurchblutung (TLBF) ermittelten wir mit 19 ml/min · kg KGW. Dieser Wert stimmt mit den in der Literatur für den Hund angegebenen Zahlen überein: 30 ml/min · kg KGW (MACLEOD, 1914) und 26 ml/min · kg KGW (KOCK, 1972). Die Leberarteriendurchblutung betrug bei unseren Versuchen 21,9 ml/min · 100 g LGW und entspricht 5,3 ml/min · kg KGW (TORRANCE, 1961: 27,2 ml/min · 100 g LGW; KOCK, 1972: 6,0 ml/min · kg KGW). Der portale Flow wurde im Mittel mit 14 ml/min · kg KGW gemessen (STEWART, 1958: 24,6 ml/min · kg KGW; ULRICH, 1975: 21,5 ml/min · kg KGW). Die gefundenen Werte entsprechen einem Verhältnis Pfortaderdurchblutung zu Leberarteriendurchblutung von 3,3 : 1 (s. S. 11).

Das normale HZV ermittelten wir mit 5,16 l/min, was einem Herzgewichtsindex von 0,13 l/min · kg KGW gleichkommt. Der Anteil der arteriellen Leberdurchblutung betrug daher 4,34 % des HZV.

C. Ergebnisse

C. 1. Pfortaderokklusion

Durch Schließen einer Gefäßklemme an der V. portae wurde der portale Einstrom in die Leber vollständig unterbrochen. Der arterielle Kompensationsmechanismus sorgte für einen maximalen Flow in der A. hepatica, der nach 30 sec 59 % über dem Ausgangswert lag, danach langsam abfiel und nach 3 Minuten wieder den Kontrollwert erreicht hatte. Nach 5 Minuten war der arterielle Fluß ($\dot{V}$. A. hepatica) geringgradig reduziert (Abb. 1a), wahrscheinlich als Folge des kontinuierlich absinkenden arteriellen Mitteldrucks (Abb. 1d) und des verminderten HZV, das zu diesem Zeitpunkt um 40 % abgesunken war (Abb. 1e). Nach 5 Minuten waren zentral-venöser Druck (ZVD) und Pulmonalarteriendruck (PAP) ebenfalls erniedrigt, der HZV-Anteil des $\dot{V}$. A. hepatica war von 3,7 % auf 7 % angestiegen (Abb. 1f).

Da der intrahepatische Widerstand über 5 Minuten kontinuierlich um etwa 41 % erniedrigt blieb, kann man annehmen, daß hier eine maximale Dilatation erfolgt ist. Der relative Flußkoeffizient offenbart allerdings, daß die rechnerische Widerstandsverminderung in erster Linie auf die arterielle Druckabnahme zurückzuführen ist. Er erreicht nach 5 Minuten einen Minimalwert von 2,6 (Abb. 1g, h).

Nach Lösen der Gefäßklemme vergingen zwei Minuten, bis der arterielle Flow wieder seinen Ausgangswert erreicht hatte (Abb. 1a).

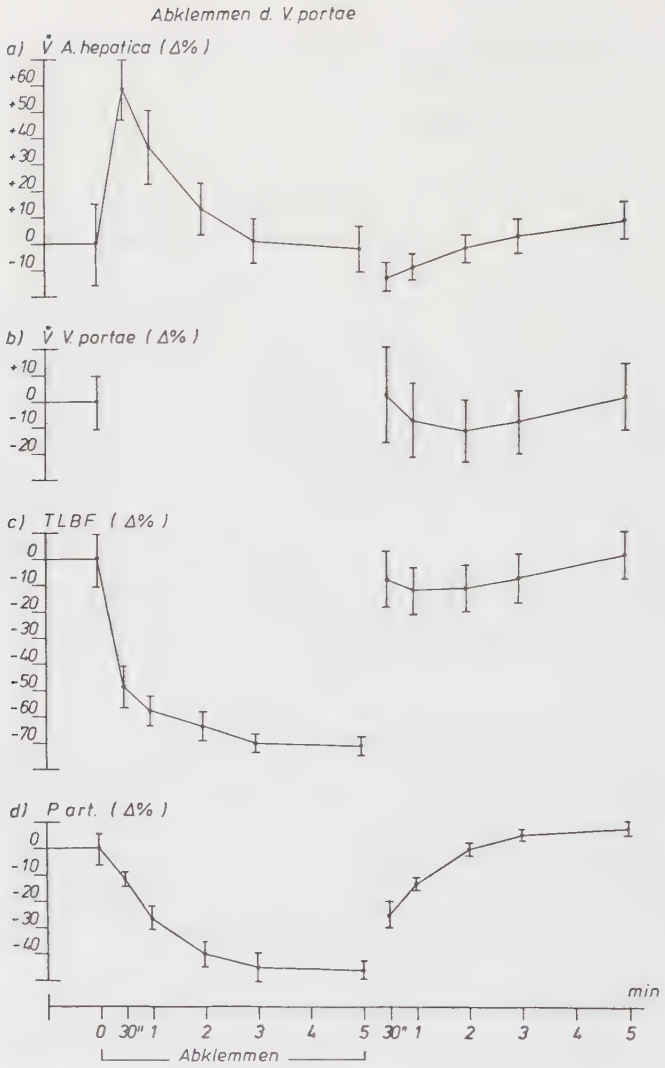

Abb. 1 a - d: Abklemmen V. portae

1a: Leberarterienfluß ($\dot{V}$. A. hepatica)
100 % = 22,7 $\pm$ 3,6 ml/min·100 g LGW

1b: Pfortaderfluß ($\dot{V}$. V. portae)
100 % = 49,5 $\pm$ 5,4 ml/min·100 g LGW

1c: Gesamtleberdurchblutung (TLBF)
100 % = 70,4 $\pm$ 7,5 ml/min·100 g LGW

1d: Art. Systemdruck (P art)
100 % = 118 $\pm$ 8 mm Hg

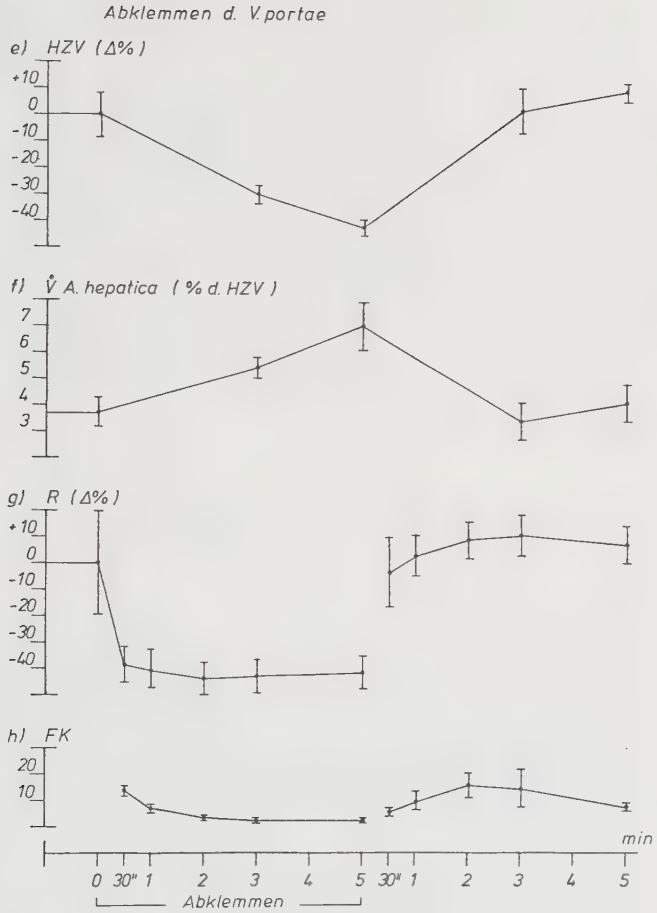

Abb. 1e - h: Abklemmen d. V. portae

1e: Herzzeitvolumen (HZV)
100 % = 134,2 ± 11,6 ml/min·kg KGW

1f: Leberarterienfluß in % d. HZV

1g: Intrahepatischer art. Gefäßwiderstand
100 % = 7,29 ± 1,49

1h: Rel. Flußkoeffizient (FK)

Der $\dot{V}$. V. portae hatte sich dagegen erst nach 5 Minuten stabilisiert (Abb. 1b). Der arterielle Mitteldruck war nach 2 Minuten normalisiert und wies ebenso wie das HZV am Ende der Erholungsphase erhöhte Werte aus (Abb. 1d, e). Eine der Ursachen hierfür ist wohl im zunehmenden Gefäßwiderstand der A. hepatica zu sehen, der bis zu 10 % anstieg (Abb. 1g). Insgesamt war sowohl die arterielle wie auch die portale Leberzirkulation während der Erholungsphase noch stark eingeschränkt. Dies zeigte sich zum einen am lange reduzierten TLBF, zum anderen am relativen Flußkoeffizienten, der während der Erholungsphase Werte von 15 nicht überschritt (Abb. 1c, h). ZVD und PAP hatten nach 5 Minuten ihr Kontrollniveau wieder erreicht.

C. 2. SNP portal (0,7 ug/min · kg KGW)

Ca. 30 Sekunden nach Infusionsbeginn war ein Maximum im Flowanstieg der A. hepatica von im Mittel 12 % zu erkennen (Abb. 2a). Über den Beobachtungszeitraum sank der $\dot{V}$. A. hepatica wieder ab, war aber nach 3 Minuten immer noch 4 % über die Norm erhöht. Gleichzeitig nahm der portale Einstrom um 5,5 % ab, so daß der TLBF geringfügig abfiel (Abb. 2b, c).

Selbst bei dieser geringen Dosierung war ein Systemeffekt des SNP zu erkennen, zum Zeitpunkt des maximalen arteriellen Flows betrug die Mitteldruckabnahme jedoch nur 2 %. Bei Ende der Infusion war der arterielle Druck um 17 % abgefallen, während das HZV im Mittel nicht nennenswert beeinflußt wurde (Abb. 2d, e). Der Anteil des arteriellen Einstroms am HZV stieg damit von 4,1 % auf 4,3 %, blieb also praktisch unbeeinflußt (Abb. 2f). Sowohl der ZVD als auch der PAP änderten sich nicht.

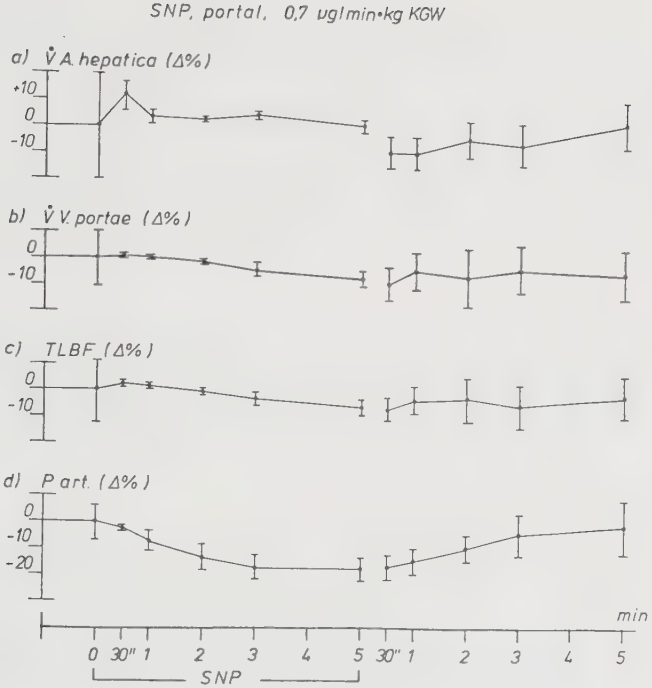

Abb. 2a - d: SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW

2a: Leberarterienfluß ($\dot{V}$. A. hepatica)
100 % = 15,8 $\pm$ 3,2 ml/min·100 g LGW

2b: Pfortaderfluß ($\dot{V}$. V. portae)
100 % = 58,8 $\pm$ 6,4 ml/min·100 g LGW

2c: Gesamtleberdurchblutung (TLBF)
100 % = 74,6 $\pm$ 9,2 ml/min·100 g LGW

2d: Art. Systemdruck (P art)
100 % = 128 $\pm$ 9 mm Hg

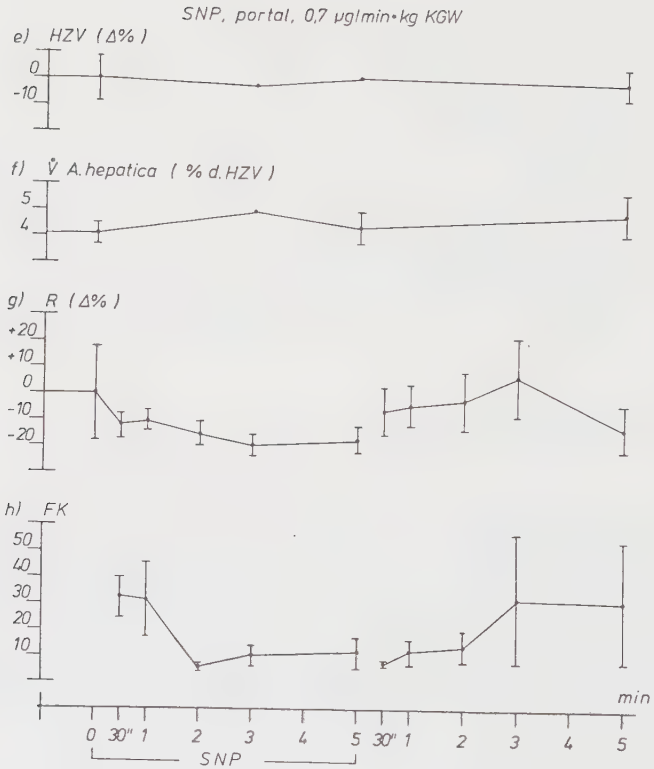

Abb. 2e - h: SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW

2e: Herzzeitvolumen (HZV)
100 % = 124,1 ± 10,5 ml/min·kg KGW

2f: Leberarterienfluß in % d. HZV

2g: Intrahepatischer art. Gefäßwiderstand (R)
100 % = 9,64 ± 1,76

2h: Rel. Flußkoeffizient (FK)

Der Verlauf des Gefäßwiderstandes der A. hepatica ist aus Abb. 2g ersichtlich. Der relative Flußkoeffizient lag initial bei 32 und war nach 5 Minuten auf 11 abgesunken (Abb. 2h).

In der Erholungsphase unterschritt der $\dot{V}$. A. hepatica sein Ausgangsniveau, war aber nach 4 Minuten bereits wieder normalisiert. Das Rückkehren der erniedrigten Blutdruckwerte, das weitgehend parallel zum Verhalten des $\dot{V}$. A. hepatica verläuft, erfolgte allmählich und war nach 5 Minuten bei einer Standardabweichung (SD) von $\pm$ 10,3 noch um 2 % erniedrigt (Abb. 2a, d). Der relative Flußkoeffizient hatte nach 5 Minuten den Wert von 31 überschritten (Abb. 2h).

Nach Absetzen von SNP blieb der $\dot{V}$. V. portae geringfügig reduziert (- 4 %), so daß der TLBF wegen des Absinkens des $\dot{V}$. A. hepatica ebenfalls leicht abnahm (- 3 %). Bei unverändertem HZV stieg der prozentuale Anteil der A. hepatica geringfügig an (Abb. 2b, c, f).

C. 3. SNP portal (3,5 ug/min · kg KGW)

Bei dieser SNP-Dosierung lag der maximale Flowanstieg der A. hepatica nach 30 Sekunden bei 56 % (SD: $\pm$ 8,3). Auffällig ist, daß während des gesamten Beobachtungszeitraums von 5 Minuten der Flow um 25 % erhöht blieb (Abb. 3a). Die jetzt deutlichen Systemeffekte zeigen sich im verminderten portalen Einstrom (- 8 %) und im stark erniedrigten arteriellen Mitteldruck (- 23 %) bei unverändertem HZV (Abb. 3b, d, e). Der Prozentanteil der A. hepatica am HZV stieg zwar von 5,1 % auf 6,8 %, der TLBF blieb aber dennoch mit + 2,7 % fast konstant (Abb. 3c, f). Sowohl ZVD wie auch PAP nahmen geringfügig ab.

Der intrahepatische arterielle Widerstand war bereits nach 30 Sekunden um 35 % reduziert und damit in ähnlicher Weise verändert

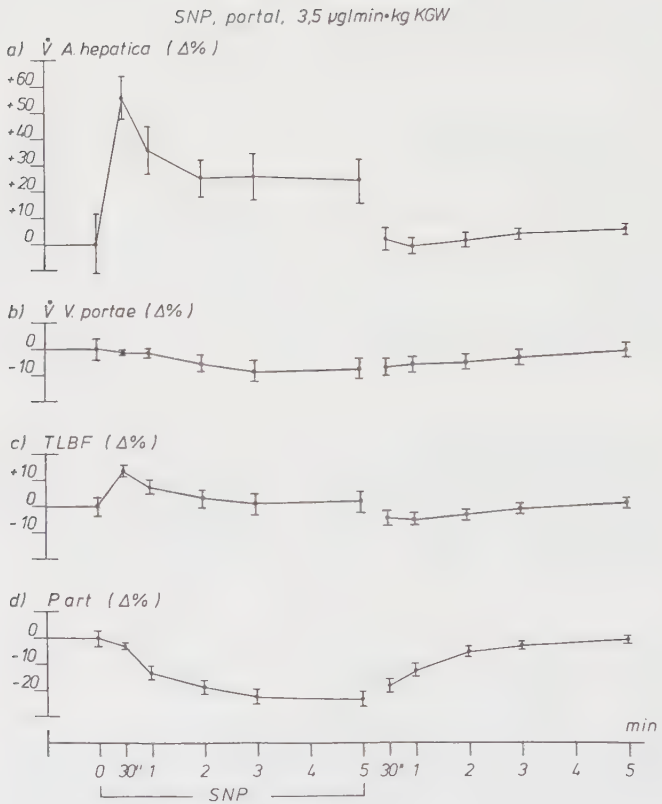

Abb. 3a - d: SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW

3a: Leberarterienfluß ($\dot{V}$. A. hepatica)
100 % = 26,3 ± 3,1 ml/min·100 g LGW

3b: Pfortaderfluß ($\dot{V}$. V. portae)
100 % = 55,6 ± 2,2 ml/min·100 g LGW

3c: Gesamtleberdurchblutung (TLBF)
100 % = 81,8 ± 3,2 ml/min·100 g LGW

3d: Art. Systemdruck (P art)
100 % = 113 ± 3 mm Hg

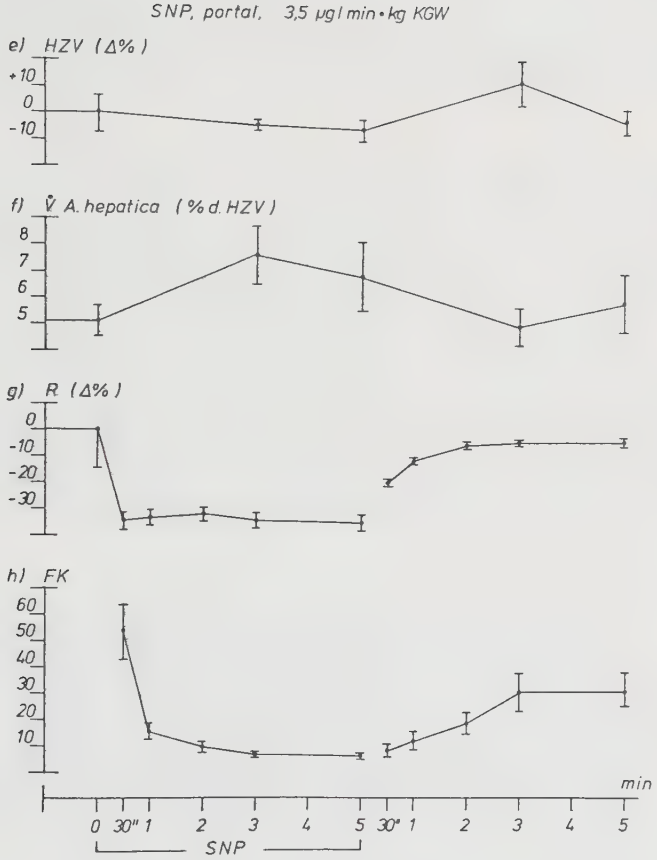

Abb. 3e - h: SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW

3e: Herzzeitvolumen (HZV)
100 % = 123,9 ± 8,4 ml/min·kg KGW

3f: Leberarterienfluß in % d. HZV

3g: Intrahepatischer art. Gefäßwiderstand (R)
100 % = 5,88 ± 0,86

3h: Rel. Flußkoeffizient (FK)

wie bei der Pfortaderabklemmung (abb. 1g, 3g). Der relative Flow unter SNP-Gabe, entsprechend dem Flußkoeffizienten, zeigte allerdings im Vergleich zu den Kontrollversuchen signifikant höhere Werte (Abb. 1h, 3h).

Die Erholungsphase zeigte ein rasches Normalisieren der arteriellen Durchblutung, ohne daß hier ein Überhang der peripheren Effekte des SNP zu erkennen gewesen wäre. Nach 5 Minuten waren sowohl der $\dot{V}$. V. portae als auch der TLBF praktisch wieder auf ihrer Ausgangshöhe. Der arterielle Druck war nach 3 Minuten nur noch wenig erniedrigt (-3 %). Einen signifikanten Unterschied gegenüber den Kontrollversuchen ergab der Verlauf des intrahepatischen Widerstandes. Dieser war nach fünfminütiger Erholung immer noch um 5 % abgesenkt und war so Ausdruck einer relativ hohen arteriellen Leberdurchblutung bei fast normalen Druckwerten (Abb. 3a, b, c, d, g).

Der Flußkoeffizient stieg während der Erholungsphase von 8 auf 31 als Ausdruck der sich normalisierenden Durchblutungsverhältnisse (Abb. 3h). Das HZV nahm nach Absetzen von SNP zunächst stark zu (+11,5 %), während es nach 5 Minuten fast normal war (-2,8 %) (Abb. 3e). ZVD und PAP erreichten ebenfalls ihre Ausgangshöhe.

C. 4. SNP peripher (2,5 ug/min · kg KGW)

Erwartungsgemäß überwogen bei dieser Applikationsweise die peripheren Effekte des SNP. Der initiale Flowanstieg in der A. hepatica fiel mit 25 % deutlich geringer aus als bei zentraler Gabe (Abb. 4a). Nach zweiminütiger Infusion von SNP war der $\dot{V}$. A. hepatica gegenüber dem Ausgangswert um 3 % zurückgegangen. Zum gleichen Zeitpunkt war der Systemdruck bereits um 35 % erniedrigt (Abb. 4d). Die portale Durchblutung verhielt sich mit -7,2 % ebenso wie bei

zentraler Gabe von SNP, auch das Ausmaß der HZV-Reduktion war mit -5 % identisch. Der TLBF war deutlich reduziert (Abb. 4b, c, e). Der Anteil der arteriellen Leberdurchblutung am HZV änderte sich nicht (Abb. 4f). ZVD und PAP nahmen auf Grund des peripheren Poolings ab.

Der arterielle Gefäßwiderstand der Leber ging bei der verwendeten Dosierung um 23 % zurück. Überprüft man die Aussage über den Widerstand durch den Flußkoeffizienten, ergibt sich ein Wert von 2,5. Die geringe Höhe des Flußkoeffizienten macht deutlich, daß die Widerstandserniedrigung in erster Linie durch einen starken Druckabfall, der als hoher Zahlenwert in den Nenner des Flußkoeffizienten eingeht, charakterisiert war. Daher sind die Durchblutungsverhältnisse bei einem Wert von 2,5 nach 5 Minuten ähnlich zu beurteilen wie beim Abklemmen der V. portae (Abb. 4g, h).

In der Erholungsphase zeigte sich deutlich, daß das Wiederherstellen der normalen Leberdurchblutung eng mit der Größe der übrigen Systemparameter zusammenhängt. Insbesondere der lange erniedrigte Blutdruck (nach 2 Minuten noch um 30 % gesenkt) und das ebenfalls niedrige HZV ließen die arterielle Leberdurchblutung bis über die 5. Minute nach Abstellen der Infusion hinaus nur Werte erreichen, die fast 30 % unter dem Ausgangsniveau lagen (Abb. 4a, d, e). Damit unterscheidet sich die Flowreaktion bei peripherer SNP-Gabe sowohl von der Flowreaktion bei portaler SNP-Gabe als auch von der beim Abklemmen der V. portae.

Die portale Durchblutung war auf Grund des niedrigen HZV nach 5 Minuten noch um 11 % eingeschränkt. Der arterielle Einstrom betrug 2,7 % des HZV und war damit leicht abgesunken, der TLBF blieb bis zur fünften Minute um 14 % erniedrigt (Abb. 4b, c, f). Der intrahepatische Widerstand nahm während der Erholungsphase stark zu (+25 %), was sich im reduzierten $\dot{V}$. A. hepatica ausdrückt. Ins-

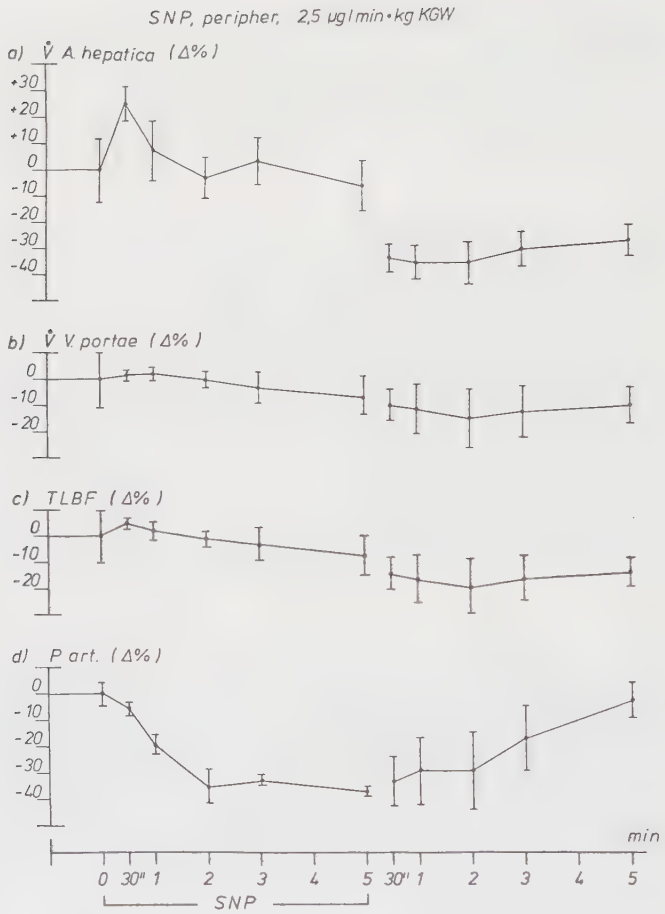

Abb. 4a - d: SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

4a: Leberarterienfluß ($\dot{V}$. A. hepatica)
100 % = 17,2 $\pm$ 2,2 ml/min·100 g LGW

4b: Pfortaderfluß ($\dot{V}$. V. portae)
100 % = 83,6 $\pm$ 9,2 ml/min·100 g LGW

4c: Gesamtleberdurchblutung (TLBF)
100 % = 100,5 $\pm$ 10,3 ml/min·100 g LGW

4d: Art. Systemdruck (P art)
100 % = 119 $\pm$ 5 mm Hg

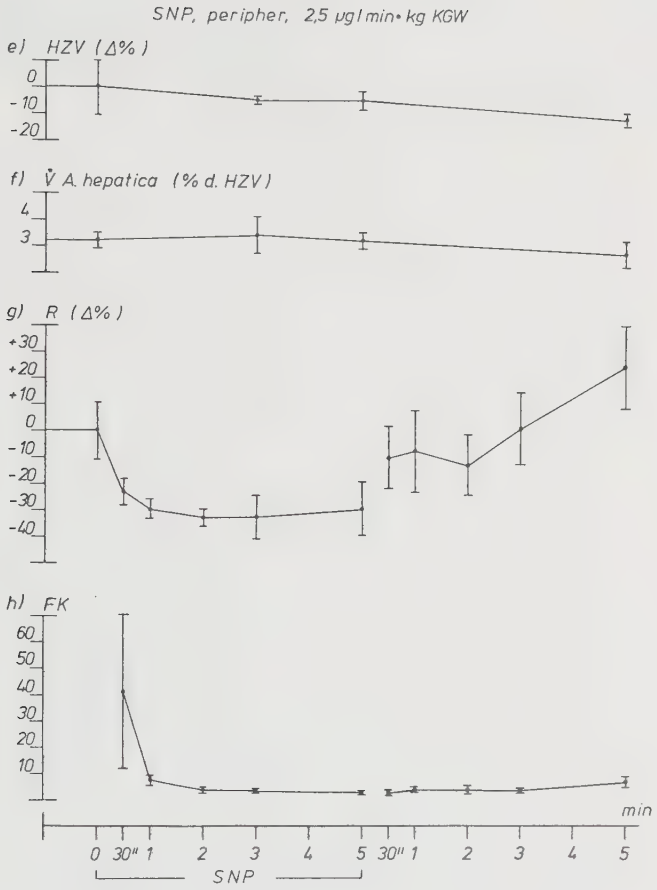

Abb. 4e - h: SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

4e: Herzzeitvolumen (HZV)
100 % = 145,4 ± 15,7 ml/min·kg KGW

4f: Leberarterienfluß in % d. HZV

4g: Intrahepatischer art. Gefäßwiderstand
100 % = 7,31 ± 0,76

4h: Rel. Flußkoeffizient (FK)

gesamt sind die hepatischen Zirkulationsverhältnisse als ungünstig einzustufen, was durch einen niedrigen Flußkoeffizienten von 6,5 belegt wird (Abb. 4a, g, h). ZVD und PAP erreichten während des Beobachtungszeitraums ihr normales Niveau.

D. Diskussion

D. 1. Beurteilung der Ergebnisse

Unterbricht man den portalen Einstrom in die Leber, so kommt es regelmäßig zu einer Mehrdurchblutung über die A. hepatica. Initial kann dieser Anstieg über 50 % betragen, obwohl gleichzeitig, wegen des stark verminderten venösen Rückstroms zum Herzen, das HZV abnimmt. Ebenso sinkt der Systemblutdruck. Mit dem Schließen der Gefäßklemme geht der intrahepatische portale Druck auf Null zurück. Über die sogenannten "veno-vasomotorische Reaktion" (LUTZ, 1971) wird das arterielle Gefäßbett dilatiert, wobei der nachlassende Systemdruck, entsprechend der "myogenen Theorie", zusätzlich den Mechanismus der Autoregulation aktiviert. Bei starkem Absinken des HZV nimmt die arterielle Leberdurchblutung wieder ab. Man darf wohl annehmen, daß über diese beiden genannten Mechanismen bei Verschluß der Pfortader die arterielle Strombahn maximal dilatiert ist, die Abnahme des arteriellen Gefäßwiderstandes um ca. 40 % belegt dies. Zusätzlich unterstützt wird diese Annahme durch eine Einzelbeobachtung, bei der wir Pfortaderokklusion und portale SNP-Gabe kombinierten. Hier war keine weitere Dilatation erkennbar.

Vergleicht man nun die Leberdurchblutung bei Pfortaderverschluß mit der bei SNP-Gabe der Versuchsgruppe 3, so erkennt man, daß in beiden Fällen eine eindeutige Flowzunahme der A. hepatica zu registrieren ist (Abb. 5). Ebenfalls weisen die Widerstandserniedrigungen keine signifikanten Unterschiede auf. (Abb. 11) Die genaue Analyse des Widerstandes mit Hilfe des Flußkoeffizienten zeigt, daß bei portaler SNP-Infusion eine Erniedrigung um 40 % erfolgt, während der Systemdruck noch ein wesentlich höheres Niveau aufweist, als beim Abklemmen der V. portae. Dadurch ergeben sich für den Flußkoeffizienten signifikant höhere

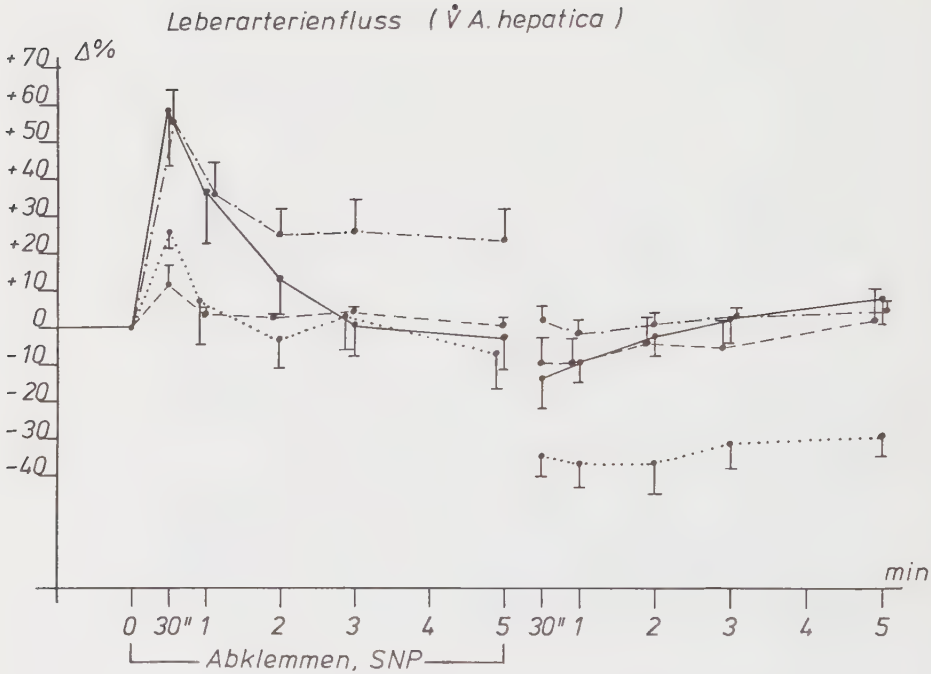

Abb. 5: Leberarterienfluß ($\dot{V}$. A. hepatica)

●——●	Abklemmen V. portae
●– – –●	SNP, portal, 0,7 ug/min . kg KGW
●—·—·—●	SNP, portal, 3,5 ug/min · kg KGW
●·····●	SNP, peripher, 2,5 ug/min · kg KGW

(SD einfach aufgezeichnet)

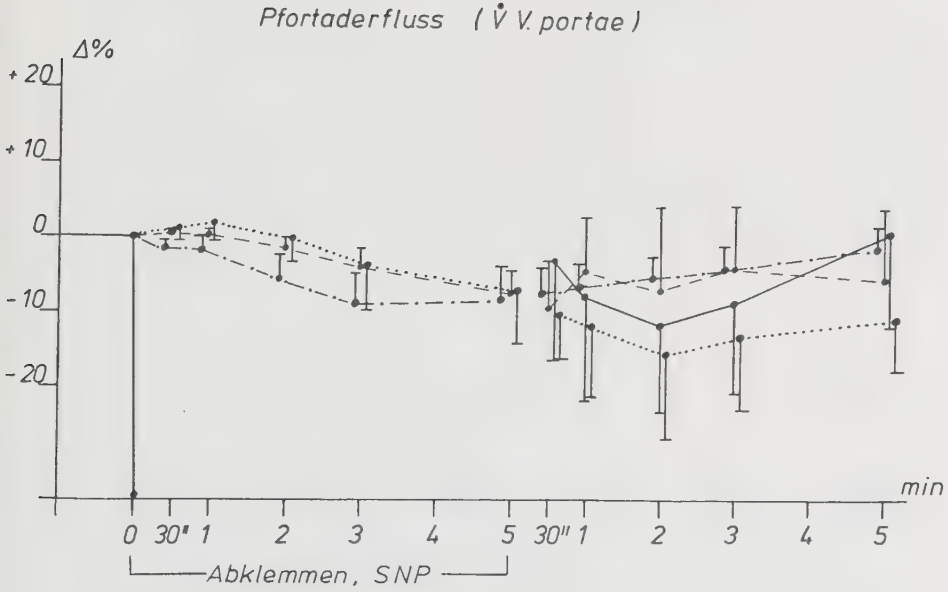

Abb. 6: Pfortaderfluß (V̇. V. portae)

- Abklemmen V. portae
- SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW
- SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW
- SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

(SD einfach aufgetragen)

Werte ($2p \leq 0,01$, Tab. 1), was mit einer besseren Durchblutungssituation gleichzusetzen ist. Tatsächlich ist der arterielle Flow, besonders bei Betrachtung des gesamten Zeitintervalls, höher - wahrscheinlich als Ausdruck des nahezu unveränderten HZV. Das aufgezeigte Durchblutungsverhalten bei SNP-Gabe ist also in erster Linie auf eine lokale Wirderstandsverminderung im portalen Stromgebiet zurückzuführen ("veno-vasomotorische Reaktion") und wird erst sekundär durch den absinkenden Systemdruck, im Sinne der genannten Autoregulation verursacht. Dies wird um so deutlicher, wenn man den zeitlichen Zusammenhang berücksichtigt. Zum Zeitpunkt des initialen Flowmaximums ist der arterielle Mitteldruck nur minimal erniedrigt, die direkte systemische Wirkung des SNP ist hier noch nicht ausgeprägt.

Billigt man also dem absinkenden portalen Druck und dem sinkenden Systemdruck bzw. HZV die Rolle der Schlüsselfaktoren für die Auslösung der arteriellen Dilatation zu, muß man diese beiden Punkte beim Vergleich der Flowreaktionen bei Pfortaderokklusion und portaler SNP-Gabe besonders berücksichtigen. Da man mit SNP einen ebenfalls sowohl maximalen Flowanstieg der A. hepatica wie maximale Widerstandserniedrigung in der Leber auslöst, ohne daß sich der eine der beiden Faktoren, nämlich der arterielle Druck, ebenso stark ändert wie bei der Pfortaderabklemmung, so muß dies als Beweis für die direkte pharmakologische Wirkung des Natriumnitroprussid in der Leber gewertet werden.

Bei der von uns gewählten Schwellendosis von 0,7 ug/min · kgKGW der Versuchsgruppe 2 ist eine eindeutige Flowzunahme an der A. hepatica nur innerhalb der ersten Minute zu verzeichnen. Die lokale Wirkung ist bei dieser Dosierung zu gering, um eine höhergradige Erniedrigung des Widerstandes zu verursachen. Offenkundig ist auch bei diesen Versuchen, daß die Zunahme des $\dot{V}$. A.

Abklemmen V. portae, SNP-Infusion

	30''	1'	2'	3'	5'
Abklemmen V.p. (Kontrolle)	13,7 ± 2,2	7,1 ± 1,5	3,5 ± 0,6	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,5
SNP, portal 0,7 ug/min kg	32,4 ++ ± 7,6	31,6 + ± 14,2	5,8 ± 1,4	10,2 ++ ± 4,0	11,6 + ± 5,9
SNP, portal 3,5 ug/min kg	53,4 +++ ± 9,8	15,5 + ± 3,2	9,5 ++ ± 2,2	6,3 ++ ± 1,2	6,0 ++ ± 1,1
SNP, peripher 2,5 ug/min kg	40,9 ± 29,1	7,1 ± 1,9	3,3 ± 0,7	3,1 ± 0,1	2,5 ± 0,2

Erholungsphase

	30''	1'	2'	3'	5'
Abklemmen V.p. (Kontrolle)	5,5 ± 1,5	9,9 ± 3,4	15,6 ± 4,6	14,7 ± 7,1	7,7 ± 1,3
SNP, portal 0,7 ug/min kg	7,2 ± 1,7	12,4 ± 4,4	14,5 ± 5,7	32,4 ± 24,4	31,4 ± 23,1
SNP, portal 3,5 ug/min kg	8,0 ± 2,3	11,7 ± 3,4	18,4 ± 4,3	30,1 ++ ± 7,2	30,8 +++ ± 5,8
SNP, peripher 2,5 ug/min kg	2,7 ± 0,7	3,5 ± 1,2	3,4 ++ ± 1,5	3,3 + ± 0,6	6,3 ± 1,9

Tab.1: Relativer Flußkoeffizient (FK)

Mittelwerte ± Standardabweichung ($\bar{x} \pm SD$)

\+ - 2p 0,05
++ - 2p 0,01
+++ - 2p 0,001 (n. Wilcoxon-Test)

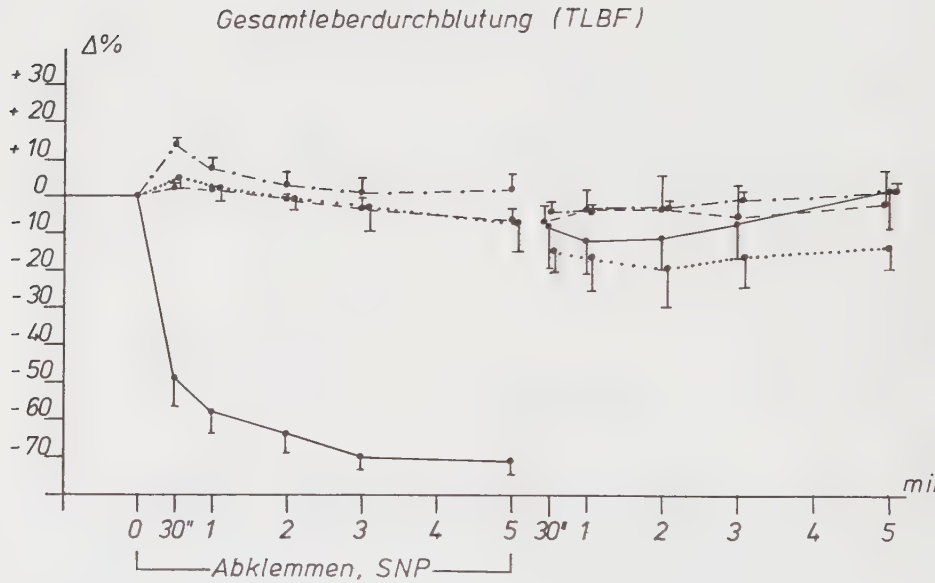

Abb. 7: Gesamtleberdurchblutung (TLBF)

- Abklemmen V. portae
- SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW
- SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW
- SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

(SD einfach aufgetragen)

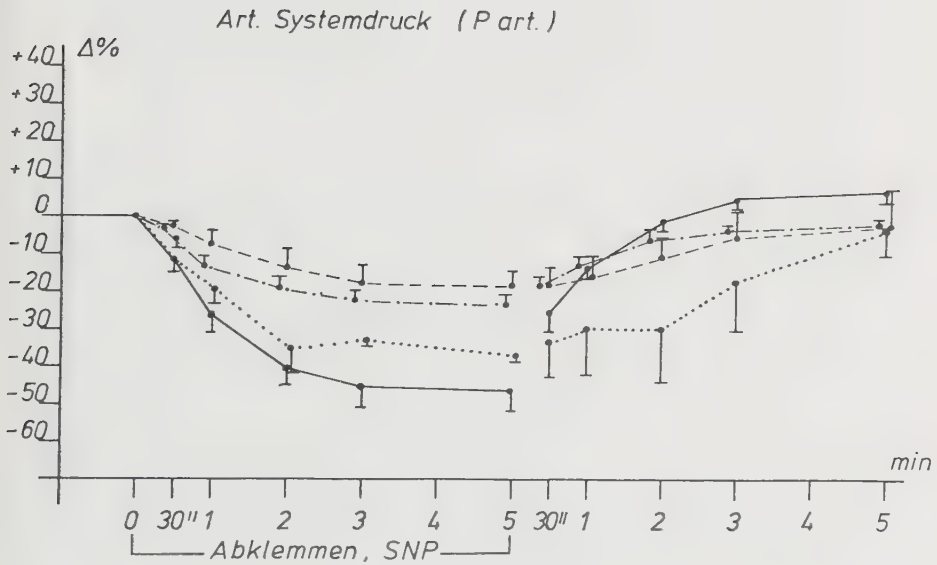

Abb. 8: Art. Systemdruck (P art)

●——●	Abklemmen V. portae
●– – –●	SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW
●—·—·●	SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW
●·····●	SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

(SD einfach aufgetragen)

hepatica nicht autoregulatorisch durch den absinkenden Systemdruck erfolgt. Vergleicht man nämlich das Blutdruckverhalten bei beiden portalen SNP-Dosierungen, so fällt auf, daß die Mitteldrucksenkung in beiden Versuchsgruppen fast identisch ist, bei allerdings stark unterschiedlichem Leberarterienflow. Auch das HZV ist nicht so stark abgesunken, daß es für den niedrigen Fluß verantwortlich gemacht werden könnte. Als determinierender Faktor kommt also nur die lokale Widerstandserniedrigung in Frage.

Gibt man eine fast viermal so hohe Dosis, diesmal allerdings in den peripheren Kreislauf, so ist die lokale Beeinflussung der intrahepatischen Gefäßwiderstände kaum größer als bei Applikation einer niedrigen portalen Dosis. Einem stark absinkenden Systemdruck als Ausdruck der überwiegenden peripheren Effekte des SNP mit nur geringfügig reduziertem HZV steht ein nur mäßiger Einfluß auf den arteriellen Einstrom in die Leber gegenüber. Zwar ist der Rückgang des relativen Gefäßwiderstandes mit dem Niveau der Versuchsgruppe 3 vergleichbar, doch nimmt der Flußkoeffizient Werte an, die eine ähnlich schlechte Durchblutungssituation signalisieren, wie beim Abklemmen der Pfortader. (Abb. 12)

D. 2. Das Verhalten der Leberdurchblutung bei induzierter Hypotension

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Leberdurchblutung nicht nur vom Blutdruck, sondern auch vom H ZV und vom intrahepatischen Widerstand abhängt. Schon frühere Untersuchungen haben erbracht, daß die Höhe des portalen Einstroms in die Leber am ehesten mit der Größe des HZV korreliert (STEWART, 1958) und von der Splanchnikusdurchblutung gesteuert wird.

Die Leberarteriendurchblutung ist dagegen bei Änderungen des HZV

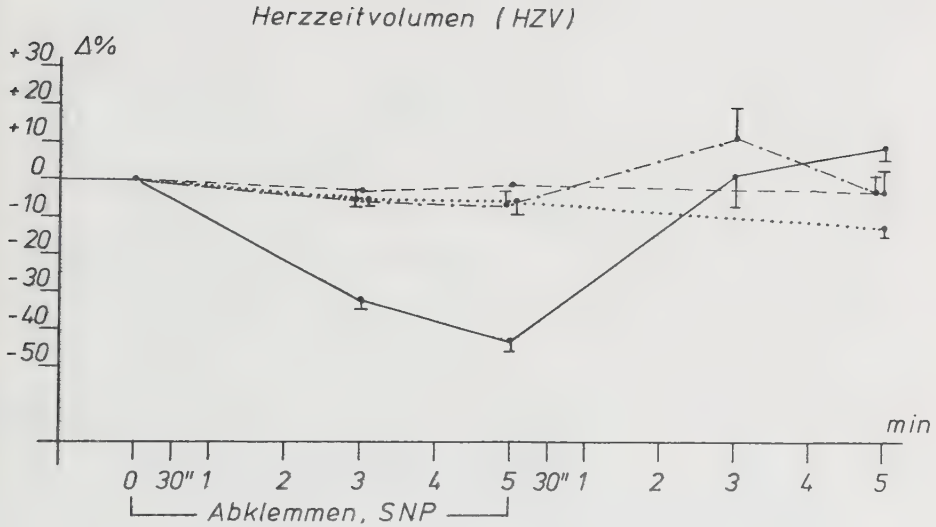

Abb. 9: Herzzeitvolumen (HZV)

- Abklemmen V. portae
- SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW
- SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW
- SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

(SD einfach aufgetragen)

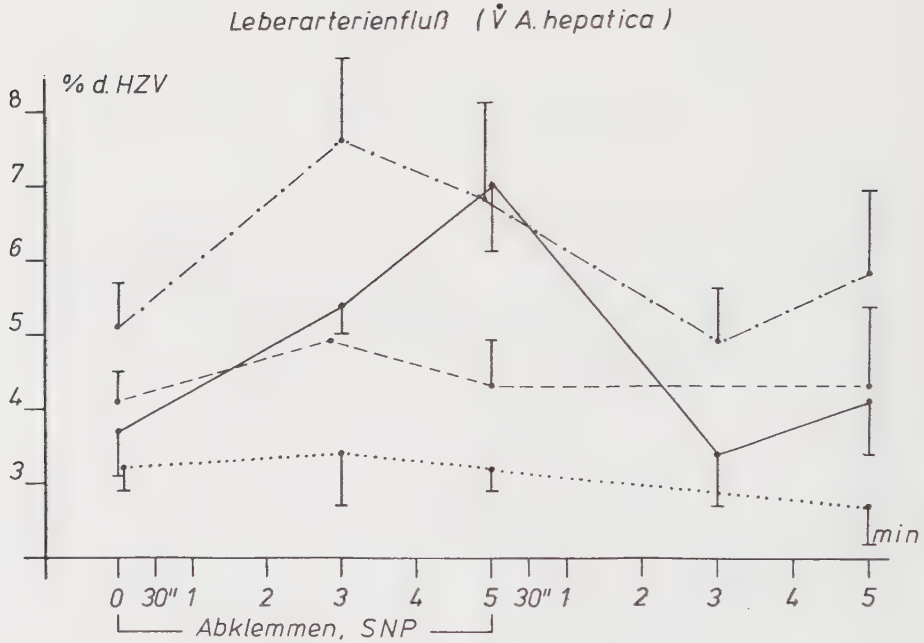

Abb. 10: Leberarterienfluß in % d. HZV

●——●	Abklemmen V. portae
●– – – –●	SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW
●—·—·—●	SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW
●·····●	SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

(SD einfach aufgetragen)

zunächst nicht so stark betroffen (MULLER, 1963; HANSON, 1966; GREENWAY, 1967; DARLE, 1975). Diese Autoren haben den Einfluß der arteriellen Hypotension, also einen Faktor, der bei den vorliegenden Versuchen ebenfalls eine Rolle spielt, geprüft. Der hypotone Zustand wurde in allen Fällen durch Hämorrhagie erreicht. Die Befunde stimmen darin überein, daß bei hämorrhagischer Hypotension der TLBF absinkt und zwar zu Lasten des $\dot{V}$. V. portae, während die Arterie ein autoregulatorisches Verhalten zeigt. Von zahlreichen Autoren wurde ferner beobachtet, daß bei derartigen Hypotensionsversuchen der portale Widerstand zunimmt (WIGGERS, 1946; JOHNSON, 1953; SHOEMAKER, 1961; MULLER, 1963; GREENWAY, 1967). FRIEDMAN (1951) machte für diese intrahepatische Widerstandserhöhung die Lebervenen verantwortlich, von denen man annahm, daß sie auf Grund des abgesunkenen HZV unter einem erheblichen Sympathikotonus stünden. SHOEMAKER (1964) vermutet, daß die intrahepatische Widerstandserhöhung über eine Stimulation der Splanchnikusnerven vermittelt werden könnte. Bei diesen Versuchen kommt es also als Ausdruck des Blutverlustes und des abgesunkenen HZV zu einer angedeuteten Schockreaktion mit den damit verknüpften Mechanismen.

HANSON (1966) hat auf den Zusammenhang zwischen dem Systemblutdruck und den intrahepatischen arteriellen und portalen Gefäßwiderständen bei normalem HZV hingewiesen. Seine Beobachtung, daß bei Zunahme des Lebervenendrucks der Gefäßwiderstand der A. hepatica zunimmt, der portale Widerstand dagegen sinkt, scheint für das Verständnis der Durchblutungsregulation von Bedeutung zu sein. Für die Beurteilung der voranstehenden Untersuchungen würden diese Befunde besagen, daß bei hämorrhagischer Hypotension die als Reaktion auf den erhöhten Lebervenentonus zu erwartende portale Widerstandserniedrigung nicht auftreten kann. Der Grund ist das abgesunkene HZV, weswegen ein konstanter Flow durch die Pfortader nicht mehr gewährleistet und der Wider-

stand insgesamt erhöht ist.

Im Gegensatz zu den zitierten Arbeiten wurde bei unseren Versuchen die Systemdruckerniedrigung auf pharmakologischem Wege erreicht. Dabei wurde bei allen SNP-Versuchen, insbesondere bei portaler Infusion, wegen des erniedrigten arteriellen Widerstandes ein erhöhter $\dot{V}$. A. hepatica gemessen, der portale Flow war um 7 % gesenkt. Es muß angenommen werden, daß bei der durch SNP bedingten Hypotension, sowohl bei portaler wie bei peripherer Gabe von SNP, der portale Gefäßwiderstand keine Änderung erfährt. Dies läßt sich durch die nahezu unbeeinflußt bleibende Gesamtleberdurchblutung belegen. Die Abnahme des portalen Flows ist daher wohl weniger einer Erhöhung des portalen Widerstandes, als vielmehr dem absinkenden Systemdruck zuzuschreiben.

Ein weiterer Hinweis auf eine mögliche pharmakologische Beeinflussung der intrahepatischen Widerstände sind die Beobachtungen von ANDREEN (1977). Bei einer durch Halothan induzierten Hypotension konnte er nachweisen, daß der intrahepatische arterielle Gefäßwiderstand erheblich ansteigt und damit der autoregulatorische Kompensationsmechanismus der A. hepatica vollständig aufgehoben ist. Gleichzeitig sinkt das HZV um ca. 30 %, so daß auch der portale Einstrom verringert ist. Die verbleibende Leberperfusion ist unter diesen Bedingungen noch schlechter als bei einer vergleichbaren hämorrhagischen Hypovolämie, bei der die Systemparameter ähnliche Werte aufweisen. Hämorrhagische Hypovolämie führt in Übereinstimmung mit den oben zitierten Autoren nicht zu einer ähnlichen Einschränkung der arteriellen Leberdurchblutung.

In einem gewissen Gegensatz zu diesen Befunden stehen die Ergebnisse von AHLGREN. Er wies nach, daß weder während eines hypotonen Zustandes (1978 a), noch während einer mit Hypotension kombinierten Hypovolämie (1978 b) die Leberperfusion durch Halothan

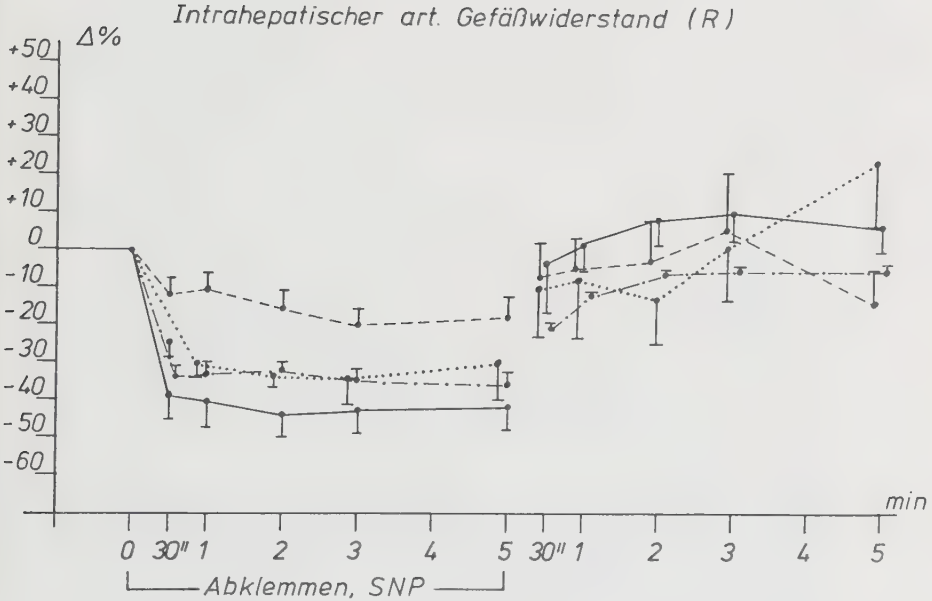

Abb. 11: Intrahepatischer arterieller Gefäßwiderstand (R)

- ——— Abklemmen V. portae
- — — — SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW
- —·—·— SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW
- ····· SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

(SD einfach aufgetragen)

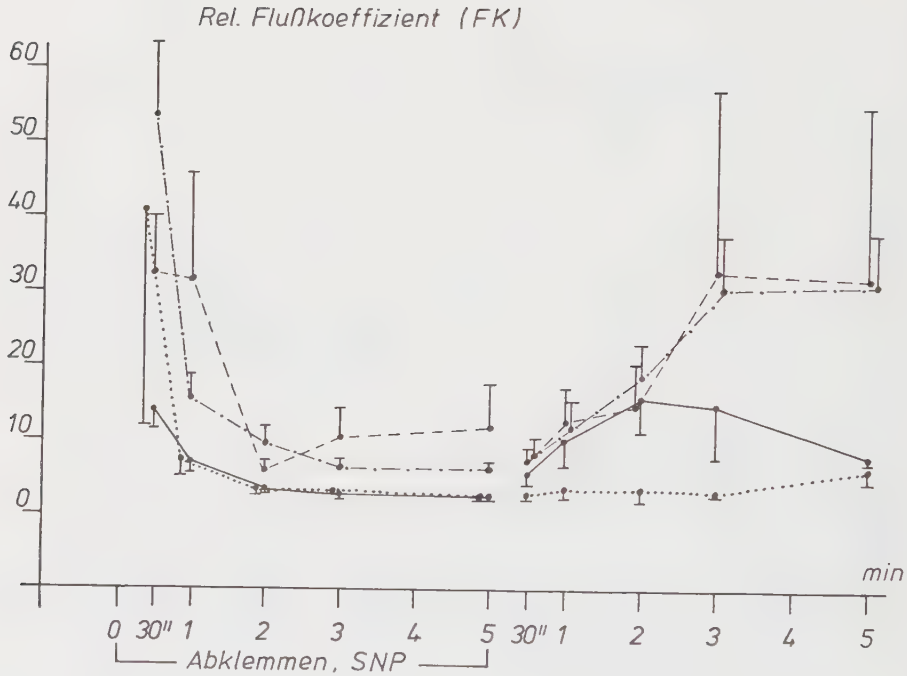

Abb. 12: Relativer Flußkoeffizient (FK)

- Abklemmen V. portae
- SNP, portal, 0,7 ug/min·kg KGW
- SNP, portal, 3,5 ug/min·kg KGW
- SNP, peripher, 2,5 ug/min·kg KGW

(SD einfach aufgetragen)

negativ beeinflußt wurde.

Die oben diskutierten Beobachtungen bei hämorrhagischer Hypotension und bei der Anwendung von Halothan sowie die Ergebnisse der vorliegenden Versuche zeigen, daß die Leberperfusion sehr unterschiedlichen Regulationsmechanismen unterliegt. Dabei ist es wahrscheinlich, daß der arterielle Systemdruck keinen primären Einfluß auf die Leberdurchblutung ausübt. Die Resultate unserer Versuche zeigen, daß man den arteriellen Druck erheblich absenken kann, ohne daß dabei eine Beeinträchtigung der Leberzirkulation auftreten muß.

Eine wesentliche Voraussetzung für die ausreichende Organperfusion scheint dabei das nahezu unveränderte HZV zu sein. Ein Vergleich der peripheren SNP-Infusion mit der portalen Infusion macht deutlich, daß mit zunehmender systemischen SNP-Wirkung die lokalen Durchblutungsverhältnisse der Leber verschlechtert werden. Kombiniert man also bei portaler Gabe die relativ geringen Auswirkungen des SNP auf das HZV mit der ausgeprägten lokalen Dilatation des Lebergefäßbetts, so läßt sich eine kontinuierliche systemische Hypotension bei gleichzeitig unverändert gutem Perfusionszustand der Leber erreichen. Unter diesen Bedingungen kam es bei unseren Versuchen sogar zu einem geringfügigen Anstieg des TLBF (Abb. 7).

Bei peripherer Applikation von SNP zeigte sich dagegen eine enge Parallelität zwischen HZV und TLBF (Abb. 7, 9), beide sind am Ende der Infusionsperiode um 7 % erniedrigt.

Aus diesen Überlegungen folgt, daß das HZV eine Aussage über den aktuellen TLBF zuläßt. Will man also bei induzierter Hypotension eine Organminderperfusion mit einiger Sicherheit ausschließen, bietet die Bestimmung des HZV einen Anhaltspunkt für die Durchblutungsverhältnisse der Leber.

E. Schlußfolgerungen

An 10 Hunden untersuchten wir das Verhalten der Leberdurchblutung während der Anwendung von SNP bzw. während Abklemmens der V. portae. Dabei setzten wir diese Wirkungen in Beziehung zu einigen wichtigen Systemparametern. Auf Grund unserer Versuche können wir bestätigen, daß das Phänomen der Autoregulation bei Okklusion der Pfortader regelmäßig an der A. hepatica auftrat. Die Regulationsfähigkeit der Leberarterie war jedoch nicht groß genug, um den TLBF auch nur annähernd konstant zu halten. Wegen des stark absinkenden HZV verschlechterte sich die Leberperfusion bis zum Öffnen der Klemme ständig.

Auch bei Gabe von SNP zeigte sich, neben einer dosisabhängigen Senkung des arteriellen Systemdrucks, ein HZV-abhängiges Verhalten des TLBF. Dabei war besonders die V. portae von einem leichten Rückgang der Durchblutung betroffen, während an der A. hepatica trotz Sinken des HZV eine Mehrdurchströmung zu registrieren war.

Bei peripherer SNP-Applikation überwogen die Systemeffekte dieser Substanz. Absinken des Systemdrucks und des HZV führten zu einer insgesamt verschlechterten Leberperfusion. Insbesondere die arterielle Durchblutung erbrachte keine großen Reserven. Daher konnte der TLBF nicht konstant gehalten werden. Der Flußkoeffizient ergab für die arterielle Zirkulation einen relativ schlechten Wert, der mit dem Abklemmen der V. portae vergleichbar war.

Portale Infusion von SNP führte je nach Dosis zu einer maximalen Dilatation der A. hepatica und einer damit verbundenen starken arteriellen Flowzunahme. Diese Effekte lassen sich am besten durch die lokale Wirkung des SNP in der Leber erklären. Das in hoher Konzentration in die Leber einströmende SNP verursacht dort an

der glatten Muskulatur der verschiedenen Sphinkter und Gefäße eine lokale Dilatation, durch die kompensatorisch eine Mehrdurchblutung der A. hepatica ausgelöst wird. Diese Flowzunahme findet auch bei noch nicht erniedrigtem Blutdruck statt, so daß dieser als auslösender Faktor zweitrangig wird. Damit ist erwiesen, daß die Flowsteigerung in erster Linie auf die pharmakologische Wirkung des SNP zurückzuführen ist.

Mit der Annahme, daß vom anflutenden SNP ein großer Teil direkt in der Leber metabolisiert wird, läßt sich auch die Tatsache erklären, daß die Systemeffekte bei portaler SNP-Infusion im Vergleich zur peripheren Gabe geringer sind. Bei intraportaler Anwendung des SNP ist der TLBF weitgehend konstant, als Ausdruck der starken lokalen und geringen systemischen Wirkung. Dieser hämodynamische Vorteil bei portaler Infusion ist besonders dann von Bedeutung, wenn man bedenkt, welche Rolle die Leber für den Metabolismus des SNP spielt.

Neben diesen mehr grundsätzlichen Betrachtungen über die Wirkungen des SNP wäre es von großem Interesse, das Verhalten der Leberdurchblutung bei eingeschränkter Zirkulation, wie sie z. B. bei portaler Hypertension vorliegt, zu untersuchen. Insbesondere die Frage, ob man bei verschiedenen Formen der Leberzirrhose den intrahepatischen Widerstand akut senken könnte, ohne der Leber zusätzliche toxische Schäden zuzufügen, würde einen neuen Versuchsansatz bieten. Auch die Möglichkeit, die Pfortader über eine gestaute Umbilikalvene zu sondieren, wäre grundsätzlich gegeben. Schließlich könnte auch eine Anwendung von SNP bei einer akuten Varizenblutung im Oesophagus zur Systemdrucksenkung und Verminderung des intrahepatischen Widerstands bei gleichzeitigem Konstanthalten des HZV denkbar sein.

F. Zusammenfassung

1. An 10 Hunden untersuchten wir das Verhalten der Leberdurchblutung während der Anwendung von SNP sowie bei Abklemmen der V. portae.

2. Bei Okklusion der V. portae kam es regelmäßig zur kompensatorischen Mehrdurchblutung der A. hepatica durch Autoregulation. Trotzdem sank wegen der ausgeprägten Systemeffekte der TLBF, so daß die Leberperfusion erheblich beeinträchtigt war.

3. Die Anwendung von SNP sowohl peripher wie auch portal führte regelmäßig zu einer dosisabhängigen Senkung des Systemdrucks. Es zeigt sich an der Leber ein HZV-abhängiges Verhalten des TLBF. Dabei war besonders die V. portae von einem leichten Rückgang der Durchströmung betroffen, während an der A. hepatica trotz Sinken des HZV eine Mehrdurchblutung zu registrieren war.

4. Bei peripherer SNP-Applikation lag die arterielle Leberdurchblutung wegen der stärkeren Systemeffekte niedriger als bei den übrigen SNP-Versuchen. Der TLBF konnte durch die Kompensation der A. hepatica nicht konstant gehalten werden.

5. Es konnte nachgewiesen werden, daß sich die arterielle Leberdurchblutung durch in die Pfortader infundiertes SNP beeinflussen läßt. Intraportal infundiertes SNP verursacht eine lokale Dilatation, durch die autoregulatorisch der arterielle Einstrom steigt. Dabei konnten wir zeigen, daß die direkte pharmakologische Wirkung des SNP entscheidend ist.

6. Der als Prüfparameter dienende relative Flußkoeffizient zeigte bei portaler SNP-Infusion im Vergleich zur Pfortaderokklusion

signifikant bessere Durchblutungsverhältnisse der A. hepatica bei gleicher Erniedrigung des intrahepatischen Widerstands ($2p < 0,01$).

7. Während portaler Infusion von SNP änderte sich der TLBF praktisch nicht, bei peripherer Infusion sank er nur leicht ab, so daß die hämodynamische Situation der Leber während der Anwendung von SNP als ungestört bezeichnet werden kann.

G. Literaturverzeichnis

ADAMS, A. P., T. N. CLARKE, J. EDMOND-SEAL, P. FOËX, C. PRYS-ROBERTS et al.
Effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and haemodynamics.
Br. J. ANAESTH. 45, 120, (1973)

AHLGREN, I., K. F. ARONSEN, J. BJÖRKMAN, S. WETTERLIN
The effect of halothane on the distribution of cardiac output and organ blood flow in the hypovolaemic dog.
Acta Anaesth, Scand. 22, 99 - 107, (1978)

AHLGREN, I., K. F. ARONSEN, J. BJÖRKMAN
The effect of halothane on the distribution of cardiac output and organ blood flows in the hemorrhagic, hypotensive dog.
Acta Anaesth. Scand. 22, 108 - 16, (1978)

ANDREEN, M., L. IRESTEDT, B. ZETTERSTRÖM
The different responses of the hepatic arterial bed to hypovolaemia and to halothane anaesthesia.
Acta Anaesthesia. Scand. 21, 457 - 69, (1977)

ARMSTRONG, P. W., D. C. WALKER, J. R. BURTON, J. O. PARKER
Vasodilator therapy in acute myocardial infarction. A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin.
Circulation, 52, 1118 - 22, (1975)

BRADLEY, S. E.
The hepatic circulation
in: Handbook of Physiology, Circulation II, Section 2, Vol. 2
pp. 1387 - 1438,
Amer. Physiol. Society, Washington, D. C., (1963)

BRAUER, R. W.
Autoregulation of blood flow in the liver.
Circulat. Res. Suppl. I, 14/15, 213 - 21, (1964)

BRENDLE, E.
Über den Bau der menschlichen Pfortader und ihrer Wurzeln.
Acta Anat. 10, 108 - 29, (1950)

BURKEL, W. E.
The fine structure of the terminal branches of the hepatic arterial system of the rat.
Anat. Rec. 167, 329 - 49, (1970)

CHIARIELLO, M., H. K. GOLD, R. C. LEINBACH, M. A. DAVIES and P. MAROKO
Comparison between the effects of nitroglycerin and nitroprusside on ischemic injury during acute myocardial infarction.
Circulation, 54 (5), 766 - 73, (1976)

COHN, J. N. and J. A. FRANCIOSA
Vasodilator therapy of cardiac failure (I + II)
Med. Intelligence, 297, (1), 27 - 31, (1977)
Med. Intelligence, 297, (5), 254 - 58, (1977)

COHN, R. and S. KOUNTZ
Factors influencing control of arterial circulation in the liver of the dog.
Amer. J. Physiol. 205, 1260 - 4, (1963) T2

CONDON, R. E., N. D. CHAPMAN, L. M. NYHUS and H. N. HARKINS
Hepatic arterial and portal venous pressure-flow relationships in isolated perfused liver.
Amer. J. Physiol. 202, 1090, (1962)

DARLE, N. and R. C. LIM jr.
Hepatic arterial and portal venous flow during hemorrhage.
Eur. Surg. Res. 7, (4, 5), 259 - 68, (1975)

DAVIES, D. W., D. KADAR, D. J. STEWARD and I. R. MUNRO
A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anaesthesia.
Can. Anaesth. Soc. J. 22, 547, (1975)

DRAPANAS, T., D. N. KLUGE, W. E. SCHENK jr.
Measurement of hepatic blood flow by bromsulphthalein and by the electromagnetic flowmeter.
Surgery 48, 1017 - 21, (1960)

FINNERTY, F. A. jr., L. WITKIN, J. F. FAZEKAS
Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension.
J. Clin. Invest. 33, 1227, (1954)

FISCHER, A., L. TAKÁCS, P. BENKSATH and L. VASLAKI
The role of ß-receptors in the regulation of the arterial circulation of the liver.
Acta Hepatosplenologica, 17 - 6, 411 - 15, (1970)

FRIEDMAN, E. W., A. F. HOWARD, J. FINE
Portal circulation in experimental hemorrhagic shock.
Ann. Surg. 134, 70 - 9, (1951)

GELMAN, S. and E. A. ERNST
Liver circulation during sodium nitroprusside infusion.
Persönliche Mitteilung, (1977)

GIFFORD, R. W. jr.
Hypertensive emergencies and their treatment.
Amer. J. Cardiol. 9, 880, (1962)

GINSBURG, M. and J. GRAYSON
Factors controlling liver blood flow in the rat.
J. Physiol. 123, 574 - 602, (1954)

GMEINER, R.
Effect of nitroprusside on the mechanical function and oxygen consumption of the isolated rat heart.
Europ. J. Cardiol. 2, (2), 147 - 51, (1974)

GORDON, A. S.
Practical aspects of blood flow measurement.
Statham Instruments, Inc., 2230 Statham Boulevard, Oxnard, Calif.

GRAYLING, G. W., E. D. MILLER and M. J. PEACH
Sodium cyanide antagonism of the vasodilator actions of sodium nitroprusside in the isolated rabbit aortic strip.
Anesthesiology, 49, 21 - 5, (1978)

GREENWAY, C. V., A. E. LAWSON and R. D. STARK
The effect of hemorrhage on hepatic artery and portal vein flows in the anaesthetized cat.
J. Physiol. London, 193, 375 - 9, (1967)

GRIFFTHS, D. P. G., CUMMINGS, B. H., R. GREENBAUM, H. B. GRIFFITHS, G. E. STADDON et al.
Cerebral blood flow and metabolism during hypotension induced with sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 46, 671, (1974)

HAHNLOSER, P., S. TIBBLIN, N. G. KOCK
Experimentelle Untersuchungen über die Wechselbeziehung zwischen Blutstrom der A. hepatica und V. portae.
Helv. Chir. Acta 41, 29 - 34, (1974)

HANSON, K. M. and P. C. JOHNSON
Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog.
Amer. J. Physiol. 211, 712 - 20, (1966)

HERMANN, L.
Über die Wirkung des Nitroprussidnatriums.
Arch. Ger. Physiol. 39, 419, (1886)

HESS, W., J. TARNOW, D. PATSCHKE, J. PASSIAN und J. B. BRÜCKNER
Haemodynamik und Sauerstoffversorgung des Herzens bei kontrollierter Hypotension mit Natriumnitroprussid und Trimethaphan.
Der Anaesthesist, 25, (1), 27 - 36, (1976)

HESS, W., J. B. BRÜCKNER, H. H. JOHANNSEN, D. PATSCHKE, E. SCHWEICHEL und J. TARNOW
Kardiovaskuläre Wirkungen von Natriumnitroprussid während einer Myokarddepression.
Der Anaesthesist, 26, 264 - 72, (1977)

HUSE, K.
Die kontrollierte Hypotension mit Nitroprussidnatrium in der Neuroanaesthesie.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 107, Springer-Verlag, (1977)

JETLEY, M. and A. H. WESTON
Some effects of D 600, Nifedipine and sodium nitroprusside on electrical and mechanical activity in rat portal vein.
Br. J. Pharm. 58, (2), 287 p - 288 p, (1976)

JOHNSON, C. C.
The actions and toxicity of sodium nitroprusside.
Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 35, 489 - 96, (1929)

JOHNSON, D. H.
Liver blood flow in the hypotensive rat.
J. Physiol. 120, 57 p, (1953)

JOHNSON, D. H.
The effect of haemorrhage and hypotension on the liver blood flow.
J. Physiol. London 126, 413, (1954)

JOHNSON, P. C.
Autoregulation of intestinal blood flow.
Amer. J. Physiol. 199, 311, (1960)

JOHNSON, P. C.
Review of previous studies and current theories of autoregulation.
Circulat. Res. Suppl. I, 15, 2 - 10, (1964)

JONES, G. O. M. and COLE, P.
Sodium nitroprusside as a hypotensive agent.
Brit. J. Anaesth. 40, 804, (1968)

KOCK, N. G., P. HAHNLOSER, B. RODING and W. G. SCHENK
Interactions between portal venous and hepatic arterial blood flow.
An experimental study in the dog.
Surgery 72, 414 - 9, (1972)

KOMAREK, J. und Ch. MANSFELD
Der Einfluß von Natriumnitroprussid auf das Kreislaufsystem, myokardiale Dynamik, Kontraktilität und Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels beim Hund.
Herz-Kreislauf 8, (1), 15 - 21, (1976)

KREYE, V. A. W., G. D. BARON, J. B. LÜTH and
H. SCHMIDT-GAYK
Mode of action of sodium nitroprusside on vascular smooth muscle.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 288, 381 - 402, (1975)

KUPPER, W., P. HANRATH, W. BLEIFELD, R. UEBIS und
S. EFFERT
Natrium-Nitroprussid zur Therapie der Linksinsuffizienz beim akuten Herzinfarkt.
D. Med. Wschr. 102, (15), 548 - 64, (1977)

LUTZ, J. und E. BAUEREISEN
Abdominalorgane
in: E. Bauereisen, Physiologie des Kreislaufs, Bd. 1, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - Paris, (1971)

MACLEOD, J. J. and R. G. PEARCE
The outflow of blood from the liver as affected by variations in the conditions of the portal vein and hepatic artery.
Amer. J. Physiol. 35, 87 - 105, (1914)

MANI, M. K.
Nitroprusside revisited
Br. Med. J. 3, 407, (1971)

MCCUSKEY, R. S.
A dynamic and static study of hepatic arterioles and hepatic sphincters.
Amer. J. Anat. 119, 455 - 77, (1967)

MCDOWALL, D. G., N. P. KEANEY, J. M. TURNER,
J. R. LANE and Y. OKUDA
The toxicity of sodium nitroprusside
Br. J. Anaesth. 46, 327, (1974)

MESSMER, K. W. BRENDEL, K. DEVENS, H. J. REULEN und M. KRAEMER
Druckabhängigkeit der Leberdurchblutung.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 289, 75 - 90, (1966)

MICHENFELDER, J. D.
Cyanide release from sodium nitroprusside in the dog.
Anesthesiology 46, 196, (1977)

MULLER, W. and L. L. SMITH
Hepatic arterial and portal venous circulatory changes following acute hemorrhage in the dog.
Surgery Gynec. Obstet. 117, 753 - 8, (1963)

NAKAMURA, S., T. SHIN, Y. HIROKATO, A. SHIGEMATSU
Inhibition of mitochondrial respiration by sodium nitroprusside and the mechanism of cyanide liberation.
Brit. J. Anaesth. 49, 1239 - 43, (1977)

NEUMAYR, A.
Normale und pathologische Leberdurchblutung - Mechanismen und klinische Relevanz.
Leber Magen Darm 7, (4), 227 - 35, (1977)

RAPPAPORT, A. M.
The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure.
Beitr. Path. 157, 215 - 43, (1976)

ROSS, G. and P. V. COLE
Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in dogs.
Anaesthesia 28, 400, (1973)

ROWE, G. G. and R. H. HENDERSON
Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside
Amer. Heart J. 87, (1), 83 - 7, (1974)

SANCETTA, S. M.
Dynamic and neurogenic factors determining the hepatic arterial flow after portal occlusion.
Circ. Research 1, 414 - 18, (1953)

SCHLANT, R. C., T. S. TSAGARIS, R. J. ROBERTSON
Studies on the acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprusside.
Amer. J. Cardiol. 9, 51, (1962)

SCHULTZ, K. D., SCHULTZ, K., G. SCHULTZ
Sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxants increase cyclic GMP levels in rat ductus deferens.
Nature Vol. 265, 24, (1977)

SCHULZ, V., W. DÖHRING und P. RATHSACK
Thiozyanat-Vergiftungen bei der antihypertensiven Therapie mit Natrium-Nitroprussid.
Klin. Wschr. 56, 355 - 61, (1978)

SHOEMAKER, C. P. jr.
A study of hepatic hemodynamics in the dog.
Circulat. Res. 15, 216 - 32, (1964)

SHOEMAKER, W. C., WALTER, W. F. and TURK, L. N.
The role of the liver in the development of hemorrhagic shock.
Surgery Gynec. Obstet. 112, 327 - 33, (1961)

SIEGEL, P., P. P. MORACA, J. R. GREEN
Sodium nitroprusside in the surgical treatment of cerebral aneurysms and arterio-venous malformations.
Br. J. Anaesth. 43, 790, (1971)

SIGURDSSON, S. B., B. UVELIUS and B. JOHANSSON
Relative contribution of superficially bound and extracellular calcium to activation of contraction in isolated rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 95, 263 - 9, (1975)

SMITH, R. P. and H. KRUSZYNA
Nitroprusside produces cyanide poisening via a reaction with hemoglobin.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 191, 557 - 63, (1974)

STEWART, J. D., J. G. STEPHENS, M. B. LESLIE, B. A. PORTIN, W. G. SCHENK
Portal hemodynamics under varying experimental conditions.
Ann. Surg. 147, 868 - 74, (1958)

STYLES, M., A. J. COLEMAN, W. P. LEARY
Some hemodynamic effects of sodium nitroprusside.
Anesthesiology 38, 173, (1973)

SWAN, K. G., J. C. KERR, D. G. REYNOLDS
Beta adrenergic receptors on the hepatic arterial circulation of the dog.
Gastroenterology 66, 787, (1974)

TAYLOR, T. H., M. STYLES, A. J. LAMMING
Sodium nitroprusside as a hypotensive agent in general anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 42, 859, (1970)

TERNBERG, J. L., BUTCHER, H. R. jr.
Blood flow relations between hepatic artery and portal vein.
Science 150, 1030 - 1, (1965)

THOMAS, W. D. and H. E. ESSEX
Observations on the hepatic venous circulation with special reference to the sphincter mechanisms.
Amer. J. Physiol. 158, 303 - 10, (1949)

THIEL, H.
Hämodynamische Untersuchungen zur Leberdurchblutung unter besonderer Berücksichtigung der Arteria hepatica.
Habilitationsschrift, Universität Würzburg
Fortschritte der Medizin 95, (27), 1741 - 4, (1977)

THURAU, K. und K. KRAMER
Die Reaktionsweise der glatten Muskulatur der Nierengefäße auf Dehnungsreize und ihre Bedeutung für die Autoregulation des Nierenkreislaufes.
Pflügers Arch. Ges. Physiol., 268, 188 - 203, (1959)

TINKER, J. H. and J. D. MICHENFELDER
Sodium nitroprusside - pharmacology, toxicology and therapeutics.
Anestesiology 45, 340, (1976)

TORRANCE, H. B.
The control of the hepatic arterial circulation.
J. Physiol. Lond. 158, 39 - 49, (1961)

ULRICH, B.
Experimentelle Befunde der Leberdurchblutungsmessung mittels eines Ultraschall-Doppler-Flußmeßgerätes.
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf, (1975)

VESEY, C. J., P. V. COLE, P. J. SIMPSON
Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man.
Brit. J. Anaesth. 48, 651, (1976)

WALKER, W. F., J. S. MACDONALD and C. PICKARD
Hepatic vein sphincter mechanism in the dog.
Brit. J. Surg., 48, 218, (1960)

WANG, H. H., L. M. P. LIU, R. L. KATZ
A. comparison of the cardiovascular effects of sodium nitroprusside and trimethaphan.
Anesthesiology 46, 40, (1977)

WIGGERS, C. J., D. F. OPDYKE and J. R. JOHNSON
Portal pressure gradients under experimental conditions including hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol., 146, 192 - 206, (1946)

Herrn Professor Dr. Kivelitz danke ich für die Überlassung des Themas und für die Förderung der vorliegenden Arbeit. Die Anregung zur Thematik verdanke ich Herrn Dr. Gerber, der mich mit seinem verständnisvollen Rat jederzeit hilfreich unterstützte.

Für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche bedanke ich mich bei Herrn cand. med. M. Klein. Herrn Behrends bin ich für seine technische Assistenz verbunden.

Lebenslauf

Am 23. Januar 1953 wurde ich als Sohn des Diplom-Chemikers Dr. Rudolf Heise und seiner Ehefrau Marlis Heise, geb. Lieberknecht, in Düsseldorf geboren.

Nach meiner Einschulung im April 1959 in die katholische Volksschule Düsseldorf-Holthausen wechselte ich im April 1963 auf das städt. Schloßgymnasium in Düsseldorf-Benrath. Am 11. Mai 1971 bestand ich die Reifeprüfung am Gymnasium Koblenzer Straße in Düsseldorf.

Am 4. Oktober 1971 begann meine Dienstzeit bei der Bundeswehr. Den größten Teil meines Wehrdienstes verbrachte ich beim Pz. Art. Btl. 315, das ich am 31. Juli 1973 als Leutnant d. R. verließ, in Wildeshausen.

Im Wintersemester 1973/74 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf auf, wo ich im Frühjahr 1976 das Physikum und im März 1977 das erste ärztl. Examen bestand.

Düsseldorf, im Januar 1979

1. Berichterstatter
   gez. Prof. Dr. H. Kivelitz

2. Berichterstatter
   gez. Priv.-Doz. Dr. H. Siepmann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.1979